

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ФЕДОРЕНКО ОКСАНА ВІТАЛІЇВНА

УДК 616.127-002.1-022.7-053.2-085.224

КОРЕКЦІЯ ГІПОКСИЧНО - ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ГОСТРОМУ
ІНФЕКЦІЙНОМУ МІОКАРДИТІ У ДІТЕЙ

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Старець Олена Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2012

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 4 |
| ВСТУП..... | 6 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ МІОКАРДИ У ДІТЕЙ..... | 11 |
| 1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез, клініку та лікування інфекційних міокардитів у дітей..... | 11 |
| 1.2. Стан питань щодо застосування антигіпоксантив і метаболічних препара- тів в лікуванні інфекційних міокардитів у дітей..... | 27 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 33 |
| 2.1. Матеріал дослідження..... | 33 |
| 2.2. Методики проведених досліджень..... | 36 |
| 2.3. Статистичні методи аналізу результатів дослідження..... | 41 |
| 2.4. Забезпечення вимог біоетики..... | 43 |
| 2.5. Методи лікування, що використовувалися в роботі..... | 43 |
| РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУ- МЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФЕК- ЦІЙНИЙ МІОКАРДИТ, ТА ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРА- ПІЇ..... | 45 |
| 3.1. Загальна характеристика обстеженого контингенту дітей..... | 45 |
| РОЗДІЛ 4 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ АНТИГІ- ПОКСАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУ- ВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТУ У ДІТЕЙ..... | 59 |
| РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЛІ- КУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТА У ДІТЕЙ..... | 69 |
| 5.1. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплексну терапію з включенням препарата антигіпоксичної дії..... | 69 |

| | |
|---|-----|
| 5.2. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплексну терапію з включенням препарата антиоксидантної дії..... | 74 |
| 5.3. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплексну терапію з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії..... | 78 |
| 5.4. Динаміка показників ЕКГ і ЕхоКГ дітей з гострим інфекційним міокардитом при різних схемах терапії..... | 83 |
| 5.5. Динаміка показників ПОЛ і АОЗ під впливом різних схем лікування дітей з гострим інфекційним міокардитом..... | 87 |
| 5.6. Динаміка показників кислотно-лужного стану крові у дітей з гострим інфекційним міокардитом під впливом різних схем лікування..... | 93 |
| 5.7. Статистична оцінка ефективності проведеної терапії дітей з ГІМ..... | 96 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .. | 112 |
| ВИСНОВКИ..... | 133 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | 136 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 138 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|-------|---|
| АОЗ | - антиоксидантний захист |
| АОС | - антиоксидантна система |
| АТ | - артеріальний тиск |
| АТФ | - аденозінтрифосфат |
| ВРО | - вільно-радикальне окиснення |
| ВШ | - відношення шансів |
| ГАМК | - гамма-аміномасляна кислота |
| ГІМ | - гострий інфекційний міокардит |
| ГОМК | - гамма-оксималяна кислота |
| ГС | - гіпоксичний синдром |
| ДІ | - довірчий інтервал |
| ДК | - дієнові кон'югати |
| ЕКГ | - електрокардіографія |
| ЕМБ | - ендоміокардіальна біопсія |
| ЕхоКГ | - ехокардіографія |
| ЗАР | - зниження абсолютного ризику |
| ЗВР | - зниження відносного ризику |
| ІХС | - ішемічна хвороба серця |
| ІМ | - інфаркт міокарда |
| КДР | - кінцевий діастолічний розмір |
| КЛС | - кислотно-лужний стан |
| КМЦ | - кардіоміоцит |
| КСР | - кінцевий систолічний розмір |
| КХПР | - кількість хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення одного позитивного результату |
| ЛП | - ліве передсердя |
| ЛШ | - лівий шлуночок |

| | |
|------------------|--------------------------------------|
| МДА | - малоновий діальдегід |
| НАД | - нікотинамідаденіндинуклеотид |
| НГТ | - носо-губний трикутник |
| НК | - недостатність кровообігу |
| ПОЛ | - перекисне окиснення ліпідів |
| ПП | - праве передсердя |
| СЗМ | - скорочувальна здатність міокарду |
| СОД | - супероксиддисмутаза |
| СН | - серцева недостатність |
| ССС | - серцево-судинна система |
| ТТЗ | - тіотриазолін |
| ФВ | - фракція викиду |
| ФН | - факторне навантаження |
| ХСН | - хронічна серцева недостатність |
| ВЕ | - дефіцит лужних буферів |
| РСО ₂ | - парціальний тиск вуглекислого газу |
| РО ₂ | - парціальний тиск кисню |

ВСТУП

Актуальність теми.

Захист материнства і дитинства в Україні є однією з найактуальніших проблем сьогодення [10, 13, 48, 113]. Поширення умов навколишнього середовища, загострення соціальних та економічних проблем, ескалація техногенних ризиків суттєво впливають на стан здоров'я, захворюваність і смертність дітей, потребують від держави та суспільства пильного ставлення. Згідно зі стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) «Здоров'я-21: Основи політики досягнення здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ», поліпшення якості медичної допомоги дітям має бути пріоритетним напрямком реформування медичної галузі [45, 113, 186].

В останнє десятиліття збільшилася частота патології серцево-судинної системи (ССС) у дітей, захворюваність ССС у дітей зросла з 7,51 до 9,77 на 1000 дітей [30, 131, 132]. Частота захворювань серцево-судинної системи неревматичного генезу у структурі хвороб дитячого віку не зменшується [13, 15, 30, 60, 132, 142]. Так, у зв'язку з швидкою мутацією вірусів, зростаючим тиском несприятливих факторів довкілля, змінами реактивності організму, зростає розповсюдженість гострого інфекційного міокардита (ГІМ) [49, 64]. Зміна характеру перебігу захворювання утруднює своєчасну діагностику ГІМ, а неадекватна попередня терапія і тяжкий клінічний перебіг захворювання здатні спричинити хронізацію запального процесу в міокарді, формувати органічні ураження серцево-судинної системи, порушення серцевого ритму, інвалідізацію хворих [44, 61, 62, 66, 83, 84, 129, 130, 131, 143]. В основі розвитку міокардитів лежать складні патогенетичні механізми. Широко вивчені такі елементи патогенезу захворювання, як запалення, імунні реакції, порушення метаболізму міокарда. Втім недостатня увага приділяється ролі гіпоксії міокарда при даній патології. Саме гіпоксія міокарда слугує головною причиною порушення процесів утворення енергії і, оскільки вона є універсальним патофізіологічним феноменом, розвивається і при міокардиті,

де основними факторами її розвитку виступають запалення і набряк тканин, порушення мікроциркуляції і шкідливий вплив вільних радикалів [64, 65, 72, 124].

Не дивлячись на велику кількість досліджень і публікацій щодо використання антигіпоксичних препаратів, шляхи корекції гіпоксично-ішемічних порушень при ГІМ недостатньо вивчені, що обумовлює актуальність теми та доцільність подальших досліджень у цій галузі щодо оптимізації терапії захворювання [1, 21, 71, 73, 78, 81, 155, 158, 160].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування етапної терапії і профілактики при соматичних захворюваннях у дітей» (№ держреєстрації 0105U008880).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є підвищення ефективності лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей шляхом диференційованої корекції гіпоксично – ішемічних порушень з урахуванням особливостей кислотно – лужного стану та метаболічних змін.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі задачі:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого інфекційного міокардиту у дітей на сучасному етапі.
2. Визначити прогностично несприятливі фактори перебігу ГІМ у дітей.
3. Дослідити наявність гіпоксично-ішемічних та метаболічних змін, їх взаємозв'язок при ГІМ у дітей.
4. Розробити диференційовану схему корекції гіпоксично – ішемічних порушень при ГІМ у дітей.
5. Оцінити ефективність запропонованої схеми лікування.

Об'єкт дослідження: перебіг гострого інфекційного міокардиту у дітей віком 3-16 років.

Предмет дослідження: показники гіпоксично - ішемічних процесів при ГІМ в динаміці.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Систематизовано та проаналізовано дані клініко – лабораторного обстеження хворих з гострим інфекційним міокардитом та виявлено прогностичні фактори ризику несприятливого перебігу захворювання.

Вперше на основі проведеного когортного дослідження встановлено кореляційні зв'язки гіпоксично-ішемічних та метаболічних порушень, поглиблено уявлення щодо патогенезу ГІМ у дітей.

Вперше обґрунтовано включення препарату, який має антигіпоксичну дію у комплекс лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей.

Розроблені диференційовані схеми корекції гіпоксично – ішемічних порушень при гострому інфекційному міокардиті у дітей, на підставі проведеної порівняльної характеристики за допомогою різних методів статистичного аналізу доведено ефективність комплексу стандартної терапії з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії при гострому інфекційному міокардиті у дітей.

Практичне значення одержаних результатів.

Для практичних лікарів запропоновані інформативні маркери несприятливого перебігу захворювання.

До схеми лікування гострого інфекційного міокардиту рекомендовано диференційоване залучення препаратів, антигіпоксичної та антиоксидантної дії, що підвищує ефективність терапії та скорочує тривалість захворювання.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, міської дитячої лікарні № 1 ім.

Б.Я. Резника, включено до навчального процесу кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Одержано патент на корисну модель № 71523, Україна, МПК (51) А61К 31/27 (2006.01), А61К 31/185 (2006.01), А61К 31/425 (2006.01). Спосіб лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми гострих інфекційних міокардитів у дітей, сформульовано мету і завдання роботи, самостійно зібрано дослідний матеріал, здійснено курацію обстежених хворих. Здобувачем створена комп'ютерна база даних, проведена статистична обробка, аналіз, узагальнення одержаних результатів, на підставі чого підготовлені до друку всі наукові праці, написані розділи дисертації. Сумісно із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлено патент на винахід. Результати роботи впроваджено в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи заслухані й обговорені на науково-практичних конференціях: 8-й Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2006); науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Проблемні питання патології у дітей та підлітків» (Тернопіль, 2008); Українській науково-практичній конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2009); науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника (Одеса, 2010); 82-й міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Теоретические и прак-

тические аспекты современной медицины» (Симферополь, 2010); 12-му з'їзді педіатрів України (Київ, 2010); III конгресі педіатрів держав СНД (Москва, квітень 2011), науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резника (Одеса, 2012), засіданнях обласної наукової асоціації педіатрів (Одеса, 2006-2011).

Публікації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації викладені у 17 наукових роботах, з яких 4 статті у провідних фахових, рекомендованих журналах та збірниках, 1 деклараційний патент України на корисну винахід, 3 оглядові статті, 9 тез доповідей у збірниках науково-практичних робіт та матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів різного рівня.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 168 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 281 публікацію (в тому числі 120 – на іноземній мові). Робота ілюстрована 42 таблицями і 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ МІОКАРДИТ У ДІТЕЙ

Стан здоров'я дитячого населення, будучи важливим елементом економічного, соціального і культурного розвитку країни, впливає на формування трудового та інтелектуального потенціалу України і знаходиться під постійним контролем держави [10, 13, 30, 48, 113]. Останніми роками ситуація зі здоров'ям підростаючого покоління погіршилася за рахунок зростання захворюваності [45, 68, 69, 113, 115]. У структурі хвороб дитячого віку захворювання серцево-судинної системи (ССС) займають одне з провідних місць [1, 4, 13, 37, 59, 60, 76], причому переважають неревматичні ураження серця [2, 60, 82, 89, 101, 122]. Найчастіше це міокардит вірусно - бактеріального та токсичного характеру [45, 49]. Характерно, що захворюваність на інфекційні міокардити (ІМ) дітей і підлітків наразі зростає, простежуються несприятливі наслідки як-то хронізація запального процесу у міокарді, розвиток органічних уражень серцево-судинної системи, розвиток порушень серцевого ритму, що привертає увагу дослідників до цієї проблеми [15, 41, 44, 102]. Тому оптимізація лікування, реабілітації та профілактики цього захворювання залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії [10, 11, 20, 77, 78, 105].

1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез, клініку та лікування інфекційних міокардитів у дітей

У сучасному протоколі дефініція міокардита визначена як ураження серцевого м'яза переважно запального характеру, зумовлене опосередкованим через імунні механізми впливом інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних і фізичних факторів, а також при алергічних і імунних захворюваннях [33, 65, 67, 106, 123].

Історію питання всебічно досліджував у своїй роботі М.В. Дерюгін. [45]. Вперше про запалення серцевого м'яза у своїй книзі "Органічні захворювання і пошкодження серця і великих судин" згадує лікар Наполеона Jean Nicolas Corvisart (1755-1821) в першій чверті XIX століття, і з цього моменту можна говорити про початок дослідження проблеми міокардиту. Термін "міокардит" та концепцію міокардиту як запального ураження міокарда вперше запропонував I. F. Soberheim у 1837 р. У 1900 р. А. Fiedler, спираючись на клінічні дані та результати аутопсії, дав опис важкого ідіопатичного ураження міокарда і обґрунтував концепцію первинного міокардиту. Дослідження, проведені різними вченими ще до 1918 року, показали можливість виникнення міокардиту у зв'язку з інфекційними захворюваннями, зокрема з грипом та іншими респіраторними інфекціями. Після другої світової війни I. Gore і O. Saphir вперше опублікували результати патологоанатомічних досліджень, де говорилося про те, що на розтині у 4 - 9% випадків мали місце запальні зміни міокарда, причому значна частина померлих перенесла вірусні або риккетсіозні захворювання. Найбільш активне вивчення запальних захворювань серця почалося у 80-х роках XX століття з введенням в широку клінічну практику діагностичної трансвенозної біопсії міокарда.

Дані про частоту розповсюдження ІМ неоднорідні, вважає М.В. Дерюгін, який приводить дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), згідно котрим захворюваність міокардитом після перенесеної вірусної інфекції складає всього 1-4%. При електрокардіографічному обстеженні міокардит діагностується у 1-15% осіб, які страждають на вірусну інфекцію [45].

Проте фактична частота міокардитів, як відзначають багато авторів, може бути значно вище [60, 65, 68, 163, 167, 171, 180]. За результатами аутопсічних досліджень зміни в міокарді, характерні для міокардиту, присутні в більш високому відсотку випадків [56]. Так, на Європейському конгресі кардіологів у Стокгольмі (2005) були представлені результати аутопсії 413 молодих людей (віком до 35 років), померлих раптовою смертю. У 37% з них були задокументовані в анамнезі симптоми гострої респіраторної вірусної

інфекції (ГРВІ). Жоден з померлих не пред'являв кардіальних скарг, однак відповідно до результатів цього дослідження у 11,37% були виявлені дифузні, а у 19,63% - вогнищеві клітинні інфільтрати в міокарді. У 50% випадків відзначали ознаки некрозу кардіоміоцитів, при цьому в 65% молекулярний аналіз виявив присутність вірусної інфекції (enterovirus або його асоціація з cytomegalovirus, Epstein Barr virus, parvovirus B19, або adenovirus) [166, 167, 178, 194, 245, 267]

В.М. Коваленко і Д.В. Рябенко, спираючись на дані O'Connell J. B. і Renlund D.G., найбільш відомі етіологічні фактори гострого інфекційного міокардиту підрозділяють на віруси, бактерії, риккетсії і спірохети, найпростіші, гриби, а також токсичні агенти і біологічно активні речовини [65].

Найбільшою кардіотропністю володіють віруси, тому вірусна етіологія міокардитів вважається найбільш аргументованою [270, 271, 278]. Стабільне ураження серцевого м'яза при зараженні вірусами Коксакі А розвивається у 2,9% випадків, при грипі А - у 1,4% випадків, при грипі В - у 1,2%, при парогрипі - у 1,7% і при аденовірусних інфекціях - у 1,0% випадків [45, 173, 194, 273]. На доказ вірусної теорії міокардитів наводять такі аргументи: 1) висока захворюваність на міокардит у період вірусних епідемій; 2) виявлення вірусів в носоглотці та випорожненнях хворого протягом першого тижня гострого міокардиту; 3) поява в крові титру противірусних антитіл, починаючи з 2-3 тижнів після розвитку гострого міокардиту; 4) виділення з міокарда вірусів та вірусних агентів, 5) при міокардитах, пов'язаних з вірусною інфекцією, в біоптатах серця виявлені запальні зміни; 6) відпрацьована експериментальна модель міокардиту при зараженні тварин вірусами [45].

Міокардит може виникнути і при одночасному впливі двох і більше різних інфекцій, коли одна з них, як правило, створює умови для ураження міокарда, а інша є прямою причиною ураження. Говорячи про специфічність етіологічного фактора, Durani Y. і співавт. вказують, що роль запалення найчастіше має значення лише в гострій стадії процесу, тоді як у більш пізніх стадіях клінічні прояви та перебіг захворювання значною мірою обумовлю-

ються імунологічними механізмами, практично не пов'язані з конкретним етіологічним фактором [204]. З сучасних позицій патогенез ГІМ розглядають таким чином. При попаданні вірусів в серцевий м'яз вони зміцнюються на поверхневих рецепторах міоцитів, а потім проникають у клітини міокарда. Потім настає гальмування функції клітин-господарів, біосинтез і розмноження вірусів - реплікація, а пошкоджений міоцит стає аутоантигеном. У відповідь на проникнення вірусу в організм і серцевий м'яз активізуються захисні механізми, збільшується вироблення інтерферону. Інтерферон стримує проникнення вірусів в інші, неушкоджені міоцити і активує Т-лімфоцити і макрофаги. Виробляються віруснейтралізуючі антитіла, пов'язані з Ig M. Макрофаги і Т-лімфоцити знищують уражені клітини міокарда, які містять віруси. В морфобіоптатах серцевого м'яза на цій стадії процесу відзначається накопичення полінуклеарних лейкоцитів і макрофагів, а з 5-6 дня - лімфоцитів, плазмоцитів і моногістіоцитарних клітин. Синтез колагену починається з 5-6 дня, а після 14 дня сполучнотканинні процеси досягають максимуму у вигляді розвитку локальних фіброзних вогнищ. Через 14 днів з початку захворювання віруси в міокарді не виявляються, а запалення поступово вибухає [64, 65, 68, 69].

У деяких випадках віруси та інші мікроорганізми здатні до тривалої латентної персистенції в міокарді. Якщо вищеперелічених захисних механізмів недостатньо для ерадикації з міокарда вірусів і продуктів їх розпаду, підключається клітинна лімфоцитарна імунна відповідь. У міокарді накопичуються CD-4, CD-8, CD-95 субпопуляції Т-лімфоцитів, які виконують різні функції в регуляції клітинного імунітету. Провідну роль відводять CD-95 (цитолітичним Т-лімфоцитам) тому тільки вони знищують віруси, що знаходяться внутрішньоклітинно. У крові з'являються антикардіальні антитіла (імуноглобуліни класу G), що виробляються В-лімфоцитами (CD-22). Цитолітична дія антикардіальних антитіл є вторинною і виявляється тільки в присутності цитолітичних Т-лімфоцитів або комплементу. Таким чином, при тривалій присутності антигену в міокарді або при порушеннях імунорегуляції включається

аутоімунна реакція [13, 26, 30, 240, 241]. Перехід гострого запального процесу в міокарді в аутоімунне захворювання характеризується збільшенням продукції антикардіальних антитіл, посиленням клітинної імунної реакції, що продовжується циркуляцією імунних комплексів в крові і відкладенням їх у міокарді. Імунні комплекси, що фіксуються на клітинах міокарда, посилюють ураження серцевого м'яза [36]. В ході імунних реакцій в міокарді вивільняється багато біологічно активних речовин (лізосомальні ензими, простагландини, кініни, серотонін, гістамін, ацетилхолін тощо), що сприяють підвищенню проникності судин, викликають набряк, геморагії і гіпоксію міокарда [45].

У патогенезі практично всіх захворювань ССС важливу роль відіграє гіпоксія [35, 72, 80, 81, 87, 88, 94, 100]. Гіпоксичний синдром (ГС), розвивається в результаті недостатності надходження кисню ззовні, або при порушенні механізмів доставки та утилізації його тканинами. Згідно з існуючими уявленнями, гіпоксія призводить до порушення окиснення субстратів в тканинах організму внаслідок ускладнення або блоку транспорту електронів у дихальному ланцюзі. Організм реагує на це формуванням рефлекторних реакцій, спрямованих на збереження відносної постійності газового гомеостазу. Надалі включаються клітинні механізми антигіпоксичного захисту: структурно - функціональна реорганізація клітинних і субклітинних мембран, у тому числі підвищення їх проникності, активація нуклеїнового обміну та синтезу білків і особливо окисно - відновних ферментів [52, 85, 86, 92, 94].

Особливостями обміну речовин у кардіоміоцитах пояснюють велику чутливість серця до гіпоксії [72]. Кардіоміоцити відносяться до числа клітин з переважним аеробним метаболізмом. В умовах ішемічного ушкодження клітин при хронічній недостатності кровообігу відбувається порушення енергетичного забезпечення клітин на рівні як продукції АТФ, так і транспорту та утилізації енергії. Порушення синтезу АТФ пов'язане з пригніченням окислювальних процесів, зумовленим дефіцитом кисню і пошкодженням структури і ферментів мітохондрій, що розвивається вторинно. При цьому пригні-

чується активність ферментів, які беруть участь у синтезі АТФ. Знижується активність основних аеробних енергопродукуючих процесів: окисного утворення ацетил-КОА з жирних кислот пірувату і амінокислот, метаболізму ацетильних груп в циклі трикарбонових кислот, транспорту електронів до кисню, сполученого з фосфорилуванням. При цьому клітина реагує мобілізацією енергії з внутрішньоклітинних запасів і зменшенням споживання енергії. Мобілізація внутрішньоклітинних запасів енергії здійснюється шляхом використання багатих енергією речовин: у першу чергу, креатинфосфату, мобілізацією глікогену, глюкози, тригліцеридів, активацією гліколізу [102]. Активацію гліколізу можна розглядати як один з механізмів компенсації. Однак цей механізм недосконалий. Так, якщо при повному окисненні однієї молекули глюкози в циклі Кребса утворюється 38 молекул АТФ, то при гліколізі - всього лише 2 молекули. Процес гліколізу супроводжується активацією ферменту гліцеральальдегід - 3 - фосфатдегідрогенази, що призводить до гіперпродукції відновлених форм нікотинамідаденіннуклеотиду і нікотинамідаденіннуклеотид-фосфату, при збільшенні їх концентрації до критичного рівня пригнічується активність гліцеральальдегід-3-фосфатдегідрогенази, що і приводить в кінцевому підсумку до пригнічення гліколізу. Порушення транспорту енергії АТФ від місця її продукції до ефекторних структур є результатом ушкодження 25 ферментних механізмів транспорту енергії макроергічних фосфатів, головним чином аденіннуклеотидтранслокази і ізомерів креатинфосфокінази. Порушення утилізації АТФ в умовах гіпоксії пов'язане зі зниженням активності АТФази міозину - ферменту, що бере участь в скоротливості міофібрил [72].

Одним з важливих патогенетичних аспектів прогресування порушення функції міокарда є порушення енергетичних процесів в міокарді, що виникають на тлі ішемічного синдрому та недостатнього надходження субстратів енергетичних процесів та / або порушення дії кофакторів енергетичного окиснення [72]. В основі розладів в тканинах при гіпоксії лежить дефіцит АТФ, обумовлений інгібуванням процесу окисного фосфорилування. Фактором,

що збільшує його, є зниження активності NAD-залежних дегідрогеназ, пов'язане з нестачею окислених і переважанням відновлених форм нікотинамідних коферментів. Співвідношення АТФ / АДФ у гіпоксичних умовах зменшується.

Перебування в гіпоксичному середовищі призводить до підвищення активності таких маркерних ферментів, як сукцинатдегідрогеназа, цитохромоксидаза [75, 76], лактатдегідрогеназа і креатинфосфокіназа.

У патогенезі ГС вельми важливе місце відводять порушенням іонного гомеостазу. Можна вважати доведеним факт порушення гомеостазу Na, K та Mg в тканинах організму навіть при короточасній гіпоксії. При різних формах гіпоксії підвищується активність металоферментів у крові та тканинах. Така залежність простежується між вмістом заліза, міді в тканинах і активністю цитохромоксидази, сукцінадегідрогенази, каталази і церулоплазміну. Показано насичення еритроцитів залізом, марганцем, міддю і нікелем за рахунок їх перерозподілу в умовах гіпоксії. На думку деяких дослідників, в анаеробних умовах, наявні зовні іони Ca^{2+} активують мітохондріальну фосфоліпазу A₂, що веде до посилення гідролізу фосфоліпідів і пошкодження мембран мітохондрій. Результатом цього може бути втрата міцності ліпідного біошару за рахунок активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [26].

Встановлено, що гіпоксія, глибокі порушення мікроциркуляції, циркулюючі імунні комплекси, продукти ПОЛ є основними факторами, які заглиблюють медіаторно-цитокінову бурю [93, 97].

На думку Л.Д. Лук'янової, зміни енергетичного обміну в умовах зростаючої гіпоксії носять фазний характер і на ранніх етапах розцінюються як адаптаційні [79].

Деякі автори вважають, що спочатку в тканинах виникають порушення енергетичного обміну у відповідь на гіпоксію. При тривалій гіпоксії відбувається активізація процесів фосфорилування в циклі Кребса, активізуються процеси утилізації креатин фосфату з участю креатинкінази. Виникають структурно-функціональні та деструктивні зміни в клітинних мембранах вна-

слідок порушення синтезу макроергів. Розвивається гіперферментемія за рахунок виходу в кровотік креатинкінази і лактатдегідрогенази, яка є критерієм пошкодження мембран клітин і станом підвищеного енергетичного обміну [134].

Не менш важливим є збільшення продукції вуглекислоти. Вуглекислота, що утворюється в циклі Кребса, надходить у кров, де регулюється її транспорт і інтенсивність обміну іонів карбоангідрази. З активацією циклу Кребса, напруга CO_2 в капілярному руслі збільшується, в результаті чого активність карбоангідрази знижується, і вуглекислота все більше починає входити в еритроцити. Вплив карнітину на піруват послаблюється і метаболізм останньої поступово оновлюється на тлі поліпшення окиснення, про що свідчить збільшення продукції CO_2 і поглинання кисню тканинами. Збільшення рівня вільного карнітину активізує транспорт жирних кислот (ацетил-КоА) в мітохондрії. В-окислення жирних кислот до ацетил-КоА на відміну від пірувата не лімітується киснем і можливо в умовах гіпоксії. Жирно-кислотний ацетил-КоА, більше ніж піруват, використовується в циклі Кребса. Одночасно присутність жирно-кислотного ацетил-КоА змінює метаболізм пірувата, який перебудовується в малат, виходить з мітохондрії і бере участь в гліюконеогенезі. Оскільки піруват використовується для підтримки його рівня в цитоплазмі, активізується лактат. Карнітин конкурентно витісняє глюкозу, запускає жирно-кислотний метаболічний шунт, здатний функціонувати при низькій напрузі кисню в тканинах, що при гіпоксії може мати головне значення [89, 137].

Недостатність кисню призводить до зменшення вмісту макроергічних фосфатів і активації анаеробного гліколізу, але компенсаторний гліколіз не покриває дефіциту енергії в умовах збільшення рівня лактату, який не зумів забезпечити енергетичні потреби скорочувального міокарда. І.С. Чекман і Н.О. Горчакова повідомляють про роль фосфокреатина, що є ключовим субстратом в системі транспорту макроергів до місць їх утилізації. В умовах гіпоксії та ішемії скорочення м'язів припиняються в той момент, коли практи-

чно повністю вичерпуються клітинні запаси фосфокреатина навіть при збереженні близько 90% АТФ. Зменшення концентрації фосфокреатина в клітині нижче критичного рівня збігається за часом з деструкцією мембран і початком незворотних процесів у клітині, ініціюється фосфоліполіз і ПОЛ. Фосфокреатин і креатин беруть участь в перенесенні енергії від мітохондрій до місць її утилізації, збільшують енергетичний потенціал [155].

Внаслідок вичерпання ресурсів клітини і глибоких метаболічних розладів, з накопиченням недоокислених продуктів розпаду лактату, розвивається ацидоз, який пригнічує АТФ-азну активність міозину, і тим самим сприяє скорочувальній активності міокарда. Під впливом ацидозу збільшується проникність капілярної стінки, змінюється реакція судинних сфінктерів на нервові і гуморальні впливи, порушується мікроциркуляція, розвивається ішемізація в окремих ділянках серцевого м'яза [102, 143]. Одночасно внутрішньоклітинний ацидоз супроводжується деградацією міозину за рахунок дисоціації його ланок і дифузії їх у кров. Саме ацидоз і накопичення фосфатів внаслідок неконтрольованого розпаду АТФ до АДФ і АМФ є основними факторами зниження чутливості міофібрил до іонів кальцію, що призводить до зменшення скоротливої функції міокарда [143]. Висока концентрація Ca^{2+} може призвести прооксидантний ефект, який є пусковим моментом для активації протеаз і фосфоліпаз, призводить до набухання мітохондрій, розладу фосфорилування, звільнення жирних кислот з фосфоліпідів і збільшення вільнорадикальних процесів [143].

Однією з центральних ланок ГС також є порушення білок-ліпідних зв'язків у структурі плазматичних мембран при зниженні міжклітинного парціального тиску кисню. У період реоксигенації після перенесеної гіпоксії посилюється генерація вільних радикалів з наступною активацією ПОЛ в мембранах. При цьому має місце лавиноподібне накопичення в тканинах як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ, що володіють вираженою дією, що ушкоджує мембрани. Надмірний рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ стає токсичним для клітин більшості органів і є одним з механізмів розвитку

хибного кола патологічних процесів при розвитку міокардиту [142]. На даний час доведено, що інтенсивність ПОЛ при ГС залежить і від стану антиоксидантно-прооксидантної рівноваги в організмі. Встановлене ослаблення функціональної активності окремих компонентів антиперекисної редокс - системи призводить до формування порочного ланцюга, коли зниження активності ферментів антиоксидантного захисту пов'язане з інтенсифікацією процесу ПОЛ, а це, в свою чергу, провокує зниження активності ферментів, які беруть участь у підтримці окислювального гомеостазу в досліджуваних умовах [143].

В якості першої ланки антиоксидантного захисту клітин деякі автори виділяють супероксиддисмутазу (СОД). Даний фермент переводить супероксидний радикал в електроннейтральну форму H_2O_2 , доля якої залежить від активності двох ферментів, що руйнують молекулу, - каталази, що утворює H_2O і O_2 , і глутатіонпероксидази, що утворює глутатіон. Зниження активності СОД може бути обумовлене або агрегацією її в неактивні комплекси або інактивууючу дію гідроперекисів. Порівняльний аналіз активності СОД і каталази показав, що гальмування активності каталази при гіпоксії більш виражене, ніж СОД. Це створює умови накопичення перекису водню, що в кінцевому підсумку призводить до лабілізації клітинних мембран і обтяження тканинної гіпоксії [56].

Таким чином, активація ВРО є загальним фактором патогенезу патології серцево-судинної системи (в тому числі - ІМ) [7, 35, 44, 52]. Проте роботи педіатричного профілю при ГІМ в цьому напрямку нечисленні.

Виникнення запальних захворювань міокарда у дітей має місце в будь-якому віці, причому відмінність полягає в ступені ураження (від мінімальних до значно виражених), в механізмі розвитку, гетерогенності початкових і віддалених наслідків. Все це вимагає певного угруповання можливих варіантів міокардитів неревматичного генезу з метою удосконалення їх діагностики [24].

До теперішнього часу немає єдиної класифікації неревматичних міокардитів у дітей. Запропоновані раніше терапевтами - кардіологами класифікації не задовольняли запити практичної медицини, оскільки міокардитами хворіють діти будь-якого віку, кожному з яких притаманні певні анатомічні та фізіологічні зміни, а також особливості розвитку та перебігу хвороби. У наведених класифікаціях автори користуються різними термінами - «міокардит» і «кардит». На думку В. С. Приходько, слід користуватися терміном «міокардит», тому як при неревматичних міокардитах провідне місце в клініці хвороби займають ознаки ураження міокарда [115].

У 1984 році Н.А. Белоконь переробила запропоновану нею в 1977 році класифікацію кардитів у дітей (табл. 1.1):

Таблиця 1.1

Класифікація неревматичних кардитів у дітей (Н.А. Белоконь, 1984) [14].

| | |
|---------------------------------------|---|
| Період виникнення хвороби | Природжений (ранній пізній), придбаний |
| Етіологічний фактор | Вірусний, вірусно-бактеріальний, бактеріальний, паразитарний, грибок-вий, ієрсиніозний, алергічний (лікарняний, сироватковий, поствакцинальний), ідіопатичний |
| Форма | Кардит; ураження провідної системи серця |
| Перебіг | Гострий - до 3 міс., підгострий - до 18 міс., хронічний - більше 18 міс. (рецидивуючий, первинно-хронічний): застійний, гіпертрофічний, рестриктивний варіанти |
| Ступінь тяжкості кардита | Легка, середня, тяжка |
| Форма і стадія серцевої недостатності | Лівошлуночкова – I, IIА, IIБ, III; правошлуночкова – I, IIА, IIБ, III; тотальна |
| Результати і ускладнення | Кардіосклероз, гіпертрофія міокарда, порушення ритму і провідності серця, легенева гіпертензія, ураження клапанного апарату, констриктивний міоперикардит, тромбоемболічний синдром |

Наведена класифікація близька до класифікації, запропонованої в 1978 році А.І. Сукачевою і модифікованої в 1990 році В.С. Приходько (табл. 1.2)

Таблиця 1.2

Класифікація неревматичних міокардитів у дітей
(А.І. Сукачева, В.С. Приходько, 1990) [115]

| | |
|--------------------------------|---|
| Час виникнення | Внутрішньоутробні (вроджені); придбані |
| За етіологією | Вірусні (ентеровіруси, респіраторні віруси) Пов'язані з іншими вірусними інфекціями Пов'язані з бактеріальними інфекціями Пов'язані з алергозами (в тому числі лікарськими) і з колагенозами Пов'язані з введенням вакцин і сироваток |
| За патогенезом | Інфекційно-алергічні. Токсикоалергічні. Алергічні. Токсичні. При впровадженні в м'яз серця вірусів, бактерій (рідко) |
| За важкістю | Тяжкі. Середньої тяжкості. Легкі |
| За клінічними варіантами | З вираженими клінічними проявами: декомпенсований варіант (з переважанням серцевої, судинної недостатності), аритмічний, больовий, змішаний. Без виражених клінічних проявів (малосимптомний варіант) |
| За типом перебігу | Гострий. Підгострий. Хронічний: безперервний, рецидивуючий, первинно-хронічний |
| За активністю процесу | Без ознак активності. С ознаками активності: I ступінь, II ступінь, III ступінь (рідко) |
| За ступенем розладу кровообігу | З ознаками розладу кровообігу (Н _I , Н _{II} , Н _{III} , Н _{IV}). Без ознак розладу кровообігу |
| За результатами | Сприятливий: одужання, міокардіосклероз Несприятливий (злоякісний, прогресуючий): міокардит (паренхіматозний, інтерстиціальний), міокардіосклероз (вогнищевий, дифузний) |

Згідно морфологічної класифікації [84, 169], розробленій для діагностики міокардитів за ендоміокардіальними біоптатами (Даласька класифікація, 1984), виділяють: а) міокардит з фіброзом або без нього; б) граничний міокардит (в цьому випадку можлива повторна біопсія); в) відсутність міокардиту. При подальшій ендоміокардіальній біопсії (ЕМБ) можна виявити: а) триваючий міокардит з фіброзом або без нього; б) міокардит, що завершується, з фіброзом або без нього; в) завершений міокардит з фіброзом або без нього. Кількісні морфометричні критерії полягають у присутності більше 5

лімфоцитів в полі зору при збільшенні мікроскопа в 400 разів [45]. Однак, на думку В. М. Коваленко та співавт., що аналізують 25 досліджень з проведенням ЕМБ у 5635 хворих, більш інформативними є гістологічні критерії Марбурської угоди (Консенсусу) з діагностики запальної кардіоміопатії [78, 80, 82]. Згідно Далаським критеріям, міокардит виявляється в 14% випадків, а за допомогою імуногістохімічних методів - у 52% хворих. Крім того, імуногістохімічний аналіз дозволяє диференційовано виявити в інфільтратах присутність лейкоцитів, Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-клітин, макрофагів, молекул клітинної адгезії та їх комбінацій.

Згідно Марбурским критеріям виділяють гострий, хронічний міокардит і його відсутність. При повторному проведенні ЕМБ діагностують персистуючий міокардит, міокардит, що загоюється, та загоєний міокардит [159, 167, 192].

В.М. Коваленко і співавт. запропонована класифікація міокардитів на основі термінології та номенклатури МКБ-10, в якій уточнені етіологія, патогенез, особливості перебігу та ускладнень [80]. Ця класифікація рекомендована до використання VI Національним конгресом кардіологів (Київ, 18-21 вересня 2000 р.). Відповідно до неї міокардити поділяються на:

I – гострий: а) зі встановленою етіологією; інфекційний (септичний); бактеріальний, вірусний; паразитарний; при інших хворобах, б) неуточнений;

II – хронічний, неуточнений;

III – міокардіофіброз;

IV – поширеність: а) ізольований (осередковий), б) інший (дифузний);

V – перебіг: легкий, середньої тяжкості, тяжкий;

VI – клінічні варіанти: аритмія, порушення реполяризації, кардіалгія та ін.

VII – серцева недостатність (0-III ст) [80].

Інфекційний міокардит характеризується поліморфізмом клінічних симптомів і даних інструментальних досліджень [24, 73]. Ураження лівого шлуночка, зокрема його передньої стінки, тягне за собою більш виражені по-

рушення гемодинаміки, ніж ураження інших камер або ділянок серця [37]. Запальний процес в ділянці синусового вузла викликає його ураження, як наслідок цього виникають пароксизми миготливої аритмії і суправентрикулярна екстрасистолія, якщо запальний процес локалізується в ділянці атріовентрикулярного вузла - з'являються порушення провідності між передсерддями і шлуночками. Невеликі вогнища ураження в системі і проведення імпульсів можуть слугувати причиною порушень серцевого ритму і призводити до летального результату навіть без наявності інших симптомів міокардиту [3, 27, 42, 43].

До основних клінічних проявів міокардиту відносять болі в області серця, які виявляються у 62-80% хворих, серцебиття - у 23-48%, тахікардію - у 45-80%, задишку - у 50-60, ослаблення I тону - у 40-80%, систолічний шум над верхівкою - у 42-63%, збільшення розмірів серця - у 13-52%, зміни артеріального тиску (АТ) - у 25-30%, недостатність кровообігу - у 35-40% хворих [2, 13, 15, 60, 132]. Можуть спостерігатися екстрасистоли, пароксизмальна тахікардія, миготлива аритмія і фібриляція шлуночків. У більшості випадків клінічна картина міокардиту визначається лише окремими з перелічених симптомів [131]. У 24-33% хворих на ІМ перебігає малосимптомно [13, 15, 30]. Рівень АТ залежить від ступеня ураження міокарда та активності периферичних компенсаторних механізмів. При важкому ураженні серцевого м'яза систолічний тиск знижується, а діастолічний - підвищується. При незначному ураженні міокарда і в разі достатньої периферичної компенсації систолічний тиск підвищується, а діастолічний або підвищується, або істотно не змінюється. Досить інформативним методом діагностики залишається ЕКГ. Зміни на ЕКГ при ІМ неспецифічні, оскільки збігаються з такими при багатьох захворюваннях серця. Самими ранніми і найбільш частими проявами у відповідь на гостру інфекцію можуть бути сплюснення, двофазність або інверсія зубця Т, зміщення сегмента ST. Ці ознаки зустрічаються у 69-83% хворих. Якщо під час інфекційного захворювання виникають порушення збудливості і провідності - це завжди свідчить, що приєднався міокардит [13, 18, 30, 277].

Найбільш часто міокардит залишається невиявленим [24, 45]. У пацієнтів з безсимптомним перебігом міокардиту зміни ЕКГ можуть бути єдиними даними, що дозволяють запідозрити ІМ. Часто на ЕКГ констатують зниження вольтажу комплексу QRS (менше 5 мм в стандартних відведеннях), псевдоінфарктна графіка з патологічним зубцем Q, згладжування або інверсія зубця T з відсутністю зубця Q у відведеннях V5 і V6, ознаки гіпертрофії ЛШ, різні порушення серцевого ритму і провідності [60, 188, 189, 206, 207, 252].

На сьогоднішній день більш інформативним методом діагностики міокардиту залишається ехокардіографія, що дозволяє вже на ранніх стадіях захворювання виявити порушення міокардіальної функції (порушення кінезу стінок, збільшення порожнин серця, дисфункцію лівого шлуночка) і наявність тромбів в порожнинах серця. Однак цей метод не є специфічним [31, 45, 242].

Рентгенографія органів грудної клітини - один з найбільш поширених методів дослідження. За його допомогою дуже часто вперше виявляють збільшення камер серця і ознаки застою в легенях [76, 82, 99].

Останніми роками для діагностики запальних процесів в міокарді широко використовуються радіонуклідні методи дослідження. Введення в практику однофотонної емісійної комп'ютерної томографії дозволяє отримувати якісні тривимірні зображення міокарда із накопиченням ізотопу (аутолейкоцитів, оброблених гексаметилпорпіленаміноксимом), тропного до запального процесу, можна візуально визначити вираженість ураження міокарда [20]. Для верифікації запалення використовують також томосцинтиграфію міокарда з цитратом Галію-67, що володіє афіністю до нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів і активованих Т-лімфоцитів, які здатні мігрувати в запальні вогнища. Радіоізотопні методи є фізіологічними, тому що засновані на відстеженні природної міграції лейкоцитів в місця запалення і нагноєння. Специфічність сцинтиграфії з міченими лейкоцитами і цитратом галію становить 100%, а чутливість досягає 85% [99, 237].

Магнітно-резонансна томографія міокарда з контрастуванням також використовується для візуальної діагностики запальних процесів. Парамагнітні контрасти (омніскан, галодіамід) накопичуються в позаклітинній рідині, викликають зміну інтенсивності МР-сигналу, показуючи запальний набряк. Після обробки серії зображень міокарда до і після контрастування можна зробити висновок про наявність чи відсутність міокардиту. Чутливість методу складає 70-75% [209].

При обстеженні хворих на ІМ особливу увагу необхідно звернути на етіологічну діагностику і пошук хронічних вогнищ інфекції для проведення адекватної терапії [246, 247].

У лікуванні міокардиту М.В. Дерюгін виділяє чотири напрямки: етіологічне лікування; патогенетичне лікування; метаболічна терапія; симптоматична терапія, що відображено і в чинному протоколі з лікування ГІМ у дітей [45].

Етіологічне лікування необхідно проводити з урахуванням виявлених збудників та осередків хронічної інфекції. При бактеріальних інфекціях призначають антибіотики і хіміотерапевтичні препарати після визначення чутливості мікробного агента до різних медикаментів. При необхідності курс антибактеріальної терапії слід повторити з використанням препаратів другого ряду. Для лікування вірусних інфекцій, що ускладнилися міокардитом, показані протівірусні препарати (ремантадин, ацикловір, зовіракс, інтерферон для ентерального і парентерального застосування). При необхідності слід призначати протимікробні і протівірусні гамма-глобуліни. Обов'язковою вважається пошук і санація вогнищ хронічної інфекції (тонзилит, отит, гайморит тощо) [11, 15, 203, 208, 225].

Патогенетична терапія включає призначення імуносупресивних проти-запальних препаратів [11]. Виходячи з концепції міокардиту як імунного процесу при важкому і прогресуючому перебігу захворювання необхідне застосування глюкокортикоїдних гормонів. Для лікування міокардиту необхідне призначення нестероїдних протизапальних препаратів, які чинять гальмівний

вплив на синтез, вивільнення і дію медіаторів запалення. Після курсу нестероїдних протизапальних препаратів рекомендовано застосовувати делагил для тривалої протизапальної та імуносупресивної терапії. Для блокування вивільнення медіаторів запалення є рекомендації призначати антигістамінні препарати [15, 18, 30, 49].

Симптоматична терапія спрямована на усунення порушень серцевого ритму, ознак серцевої недостатності, гіпертензії, попередження тромбоемболічних ускладнень.

Тривалість курсу лікування хворих на міокардит залежить від тяжкості захворювання та ефективності проведеної терапії.

Терапія, спрямована на поліпшення метаболічних процесів в серцевому м'язі обов'язкова у комплексному лікуванні міокардиту [25, 29, 45, 53]. Однак доказові дослідження з патогенетичного обґрунтування у дітей поодинокі.

За даними В.Г. Дорошенко, П.С. Назар, питання щодо остаточної тактики лікування ІМ є дискутабельним і вимагає подальшого вивчення [49].

1.2. Стан питань щодо застосування антигіпоксантів і метаболічних препаратів в лікуванні інфекційних міокардитів у дітей

Як нами було зазначено вище, найбільш універсальним патологічним станом, що виникає при максимально широкому спектрі захворювань, є гіпоксія. Саме тому особливий інтерес представляють фармакологічні препарати, які цілеспрямовано впливають на обмінні процеси при гіпоксії - антигіпоксантів [9, 28]. Пряма енергезуюча дія антигіпоксантів спрямована на корекцію функції дихального ланцюга в умовах гіпоксії. В даний час вже відомий механізм дії для ряду антигіпоксантів. Тому їх розгляд можна побудувати в порядку основних ланок корекції порушень дихального ланцюга.

У міру збільшення тривалості і тяжкості токсичного, або ішемічного впливу дезорганізація енергетичного обміну супроводжується поширенням порушень електротранспортної функції дихального ланцюга на цитохромну ділянку, а саме на область цитохромів. В основі цього явища лежить пору-

шення проникності зовнішньої і внутрішньої мітохондріальної мембран і зумовлені цим процесом збільшення іонної і протонної провідності і витoku двох компонентів дихального ланцюга - коензиму Q (убіхінону) і цитохрому С. Убіхінон в мітохондріях, крім специфічної окисно - відновної функції, виконує роль антиоксиданту. І.В. Леонтьєва в своєму дослідженні застосування коензиму Q10 в лікуванні порушень клітинної енергетики при кардіоміопатіях у дорослих повідомляє про його ключову роль у функціонуванні дихального ланцюга мітохондрій і істотний вплив на синтез АТФ. На основі детального аналізу доступних даних з використання коензиму Q10 при різних патологіях ССС і власних спостережень автор прийшла до висновку, що клінічний ефект препарату характеризується поліпшенням провідності і скорочувальної здатності міокарда, зменшенням ступеня недостатності кровообігу [96].

Про ефективність введення протягом 5 днів коензиму Q10 при міокардитах у дорослих так само, повідомляє А.М. Шилов, відзначається зниження вмісту ліпоперекисів у мітохондріях серця, поліпшення енергетичного обміну та зниження інтенсивності ПОЛ [158].

Цитохром С - антигіпоксанти групи переносників електронів, локалізуються в мітохондріях клітин у вигляді комплексу з фосфоліпідами. Екзогенний цитохром здатний реконструювати ушкоджений дихальний ланцюг і внаслідок цього посилювати процес фосфорилування. В умовах гіпоксії при загальній зміні властивостей мембран і збільшенні їх лабільності біодоступність цитохрому С, ймовірно, збільшується, тоді як в непошкодженій клітині цитохром С погано просякає через мембрани. Є дані, що при інфаркті міокарда цитохром С покращує метаболізм в міоцитах, зменшує розміри некрозу, скорочує терміни рубцювання серцевого м'яза майже вдвічі. Виявлений позитивний інотропний ефект цитохрому С сприяє більш швидкому і повному відновленню скорочувальної функції серця [160]. Водночас досліджень щодо застосування цитохрому С при ГІМ у дітей ми не зустріли.

У роботі А.М. Шилова, вивчено антигіпоксичну і антиоксидантну роль Актовегіну в клінічній терапевтичній практиці різних ургентних станів ССС

[158]. Основою фармакологічної дії Актовегіну є поліпшення транспорту, утилізації глюкози і поглинання кисню: підвищується обмін високоенергетичних фосфатів (АТФ); активуються ферменти окислювального фосфорилування. Поліпшення мікроциркуляції, яке спостерігається під дією Актовегіну, пов'язано з поліпшенням аеробного обміну судинного ендотелію, сприяє вивільненню простагліцину та оксиду азоту. Антигіпоксична дія Актовегіну підсумовується через поліпшення утилізації глюкози, засвоєння кисню і зниження споживання міокардом кисню в результаті зменшення периферичного опору [24, 103].

Антиоксидантну дію Актовегіну пояснюють підвищенням супероксиддисмутазної активності, підтвердженої атомно-емісійною спектроскопією, наявністю препаратів магнію та мікроелементів, що входять в простетичну групу СОД [96, 153].

Відомі дослідження про Енергостим, який за механізмом фармакологічної дії на клітинний метаболізм має комбінований вплив на органи і тканини: антиоксидантний і антигіпоксичний. За рахунок композитного складу енергії, за даними різних авторів, застосування Енергостима при лікуванні ІМ у складі традиційної схеми надає метаболічний ефект [6].

В рамках відкритого рандомізованого в паралельних групах клінічного дослідження С.А. Бойцовим і співавторами було встановлено, що при використанні протиішемного препарату Мексикор у хворих в гострому періоді ІМ мали місце зниження частоти зустрічаємості і тривалості епізодів ішемії міокарда, зменшення числа надшлуночкових екстрасистол, великий приріст фракції викиду лівого шлуночка, а також позитивний вплив на ліпідний обмін на тлі вираженої антиоксидантної дії [19]. Разом з тим високого доказового рівня в педіатрії не отримано.

Останніми роками привертає увагу дослідників і лікарів різних спеціальностей завдяки своїм унікальним якостям синтезований в Україні препарат тіотриазолін (ТТЗ) [9, 12, 17, 25, 33, 46, 50, 70, 104, 107, 121, 125, 140, 143, 145-148, 157].

Фармакологічний ефект тіотриазоліну, на думку Т.С. Трофімової і Т.С. Чекмана, обумовлений протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями [187].

Як повідомляють В.В. Бібік і Д.М. Болгов, препарат посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окиснення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, активує АОС і гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, відповідно, стабілізує і зменшує зони некрозу та ішемії міокарда, попереджає розвиток порушень кардіоспецифічних ізоферментів - лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази, знижує чутливість міокарда до катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції серця і розвиток порушень ритму серцевих скорочень [17].

Говорячи про розробку комплексного медикаментозного лікування, вплив якого має бути спрямованим на зменшення ішемічного пошкодження мозкової тканини, деякі дослідники вважають перспективним застосування в післяопераційному періоді в комплексній терапії хворих з важкою черепно-мозковою травмою в цій якості ТТЗ, оскільки препарат має високу антиоксидантну, протиішемічну і мембраностабілізуючу активність при захворюваннях ЦНС. Результати показали зниження рівня малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) в плазмі крові, підвищення супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах, нормалізацію багатьох показників вуглеводно-енергетичного обміну, про що свідчило збільшення АТФ, АДФ та зниження АМФ в еритроцитах [42].

Важливо звернути увагу на дослідження, проведене С.В. Пузік, котре свідчить про вплив ТТЗ на інтенсивність процесів ПОЛ у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), обумовленою гіпертонічною хворобою і симптоматичною артеріальною гіпертензією. Включення ТТЗ в комплексне лікування ХСН дозволило автору значно знизити рівень МДА, ДК і збільшити активність АОС, в тому числі каталази, як у пацієнтів з гіпертонічною

хворобою, так і у хворих з артеріальною гіпертензією на тлі хронічного пієлонефриту [116].

В.І. Кошля і співавт. довели доцільність включення ТТЗ в комплексне лікування хворих з ХСН, зумовленою артеріальною гіпертензією. При цьому препарат збільшує скоротливу активність міокарда, покращує регіональний кровообіг на тлі збільшення ефективності роботи лівого шлуночка [125].

Т.С. Трофімова і І.С. Чекман висловлюють думку про те, що механізм кардіопротекторної дії ТТЗ може бути пов'язаний як з антиоксидантними властивостями, так і з наявністю в препараті SH-групи. Це може відновлювати активність ферментів, окисно - відновні процеси та енергозабезпечення міокарда [187].

Представляє інтерес дослідження Л.І. Таловерової з вивчення особливостей функціонального стану системи ПОЛ, АОС та оцінки ефективності застосування ТТЗ у дітей з неревматичним міокардитом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. Спостереження показали, що у хворих, комплексна терапія яких включала ТТЗ, швидше ліквідувалися клінічні симптоми хвороби, відзначалася позитивна динаміка функціонування системи ПОЛ-АОС. Отримані результати послужили основою для висновку про необхідність і перспективність включення ТТЗ в комплексне лікування дітей, хворих на ГІМ з метою нормалізації функції ПОЛ і АОС [142, 143].

Таким чином, результати багатьох досліджень доводять, що пошкодження клітин, тканин і органів, що страждають від гіпоксії, в основі якої лежать метаболічні порушення і порушення кислотно-лужного стану крові, диктують необхідність включення антигіпоксантив, протиішемічних препаратів і антиоксидантів в комплексну терапію та проведенні поглиблених досліджень в педіатрії [8, 18, 23, 32, 38, 55, 58, 98, 128, 159].

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що захворювання серцево-судинної системи займають важливе місце в структурі захворюваності та смертності в світі. Увагу фахівців, авторів численних наукових досліджень дана патологія привертає ще й тому, що останніми роками

вона помітно «помолодшала». Серед захворювань ССС дитячого і підліткового віку останнім часом велику увагу дослідники приділяють інфекційному міокардиту, що пов'язано з неухильним їх зростанням і несприятливими наслідками. Незважаючи на досягнуті останніми десятиліттями успіхи в лікуванні та профілактиці даних захворювань, оптимізація схем залишається однією з пріоритетних проблем сучасної педіатрії [57, 91, 114, 117, 154]. Використання в комплексному лікуванні ГІМ у дітей та підлітків препаратів, які коригують гіпоксичні порушення, впливають на метаболізм кардіоміоцитів, вивчено недостатньо, що визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямку [51, 79, 95, 112, 160].

Аналіз стану проблеми інфекційних міокардитів у дітей ми систематизували в наступних роботах:

1. Федоренко О.В. К вопросу этиологии и патогенеза гипоксического синдрома при неревматических миокардитах у детей / О. В. Федоренко // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць. – Запоріжжя, 2008. – Вип. 74. – С. 172–180.
2. Бабій І. Л., Сучасні уявлення про інфекційно–алергічні міокардити у дітей / І. Л. Бабій, О. В. Федоренко // Досягнення біології та медицини. – 2009. – № 1 (13). – С. 88–94.
3. Бабій І.Л. Актуальність застосування антигіпоксантів і протиішемічних препаратів у лікуванні інфекційно–алергічних кардитів у дітей / І. Л. Бабій, О. В. Федоренко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 3 (113). – С. 23–28.
4. Федоренко О. В. Применение биофлавоноидов в комплексном лечении неревматических кардитов у детей / О. В. Федоренко // Таврический медико–биологический вестник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 125.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Відповідно до мети та завдань даної дисертаційної роботи предметом дослідження є показники гіпоксично-ішемічних процесів при ГІМ, які змінюються під час захворювання в організмі хворої дитини, а також - у період відновлення під впливом запропонованого комплексу лікування. Об'єктом дослідження, відповідно, є перебіг гострого інфекційного міокардиту у дітей.

У досліджувану когорту були включені 89 дітей з гострим інфекційним міокардитом.

Вік обстежуваної когорти дітей варіював від 3 до 16 років (рис. 2.1).

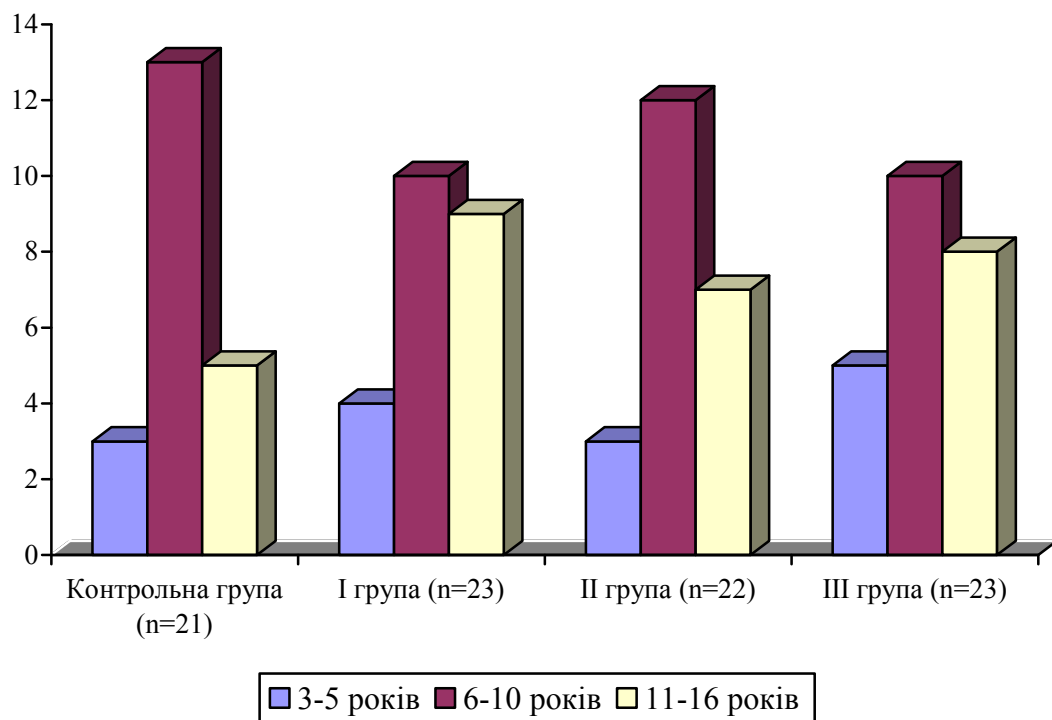


Рис. 2.1. Розподіл дітей з гострим інфекційним міокардитом за віком

Як видно з рисунку 2.1, досліджувані групи були рандомізовані за віком ($p < 0,05$), тобто в кожену групу входили діти всіх вікових періодів.

Залежно від схеми лікування діти були розділені на чотири групи:

– контрольна група включала 21 хворого, які отримували стандартну терапію згідно "Протоколу діагностики та лікування міокардиту у дітей", затвердженому наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р.;

– група I складалася з 23 осіб, яким поряд із стандартним лікуванням призначали препарат антигіпоксичної дії (цитохром С);

– у групі II 22 пацієнти отримували стандартне лікування в комплексі з антиоксидантним препаратом (тіотриазоліном);

– у групі III 23 дитини отримували стандартну терапію в комплексі з препаратами антигіпоксичної та антиоксидантної дії (цитохром С і тіотриазолін).

Терапевтичний ефект оцінювали за динамікою клініко-параклінічних показників у групах обстежуваних дітей.

Всі досліджувані показники визначали до початку терапії, а також в динаміці.

Дослідження було рандомізованим. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався методом простої рандомізації з елементами стратифікаційної.

Дизайн дисертаційного дослідження представлений так (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Дизайн дисертаційного дослідження

| | |
|--|--|
| Критерії включення в групи дослідження | Діти з гострим інфекційним міокардитом у віці від 3 до 16 років |
| Рандомізація | Балансування груп методом простої рандомізації з елементами стратифікаційної |
| Порівняльна оцінка методик лікування | Традиційна схема лікування (за чинним протоколом) Традиційна схема лікування + препарат антигіпоксичної дії Традиційна схема лікування + препарат антиоксидантної дії Традиційна схема лікування + препарати антигіпоксичної та антиоксидантної дії |

Проведене дослідження поділяється на 2 частини:

1 – когортне проспективне дослідження, спрямоване на вивчення клініко-лабораторних особливостей гострого ІМ у дітей;

2 – когортне проспективне дослідження для оцінки ефективності традиційної та запропонованих схем лікування гострого ІМ у дітей з включенням антигіпоксантив і метаболічних препаратів.

Верифікація діагнозу здійснювалася на основі загальноприйнятих методів діагностики. Під час надходження до клініки, а також в процесі лікування проводили всебічне обстеження хворих, що включало такі складові:

- обробка клінічних даних (вивчення скарг, анамнезу життя і хвороби, особливостей розвитку дитини, перенесених попередніх захворювань, показників об'єктивного статусу);

- загальні лабораторні дослідження;

- біохімічні дослідження крові: визначали гострофазові показники запалення за стандартними методиками, рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК) та тропоніну Т;

- інструментальні дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ) та рентгенографія органів грудної клітини.

Отримані клініко-лабораторні дані використовували не тільки для встановлення клінічного діагнозу, але й для визначення тактики ведення хворих на гострий ІМ.

Лікування хворих дітей ґрунтувалося на сучасних уявленнях щодо етіопатогенеза досліджуваної патології, було комплексним з урахуванням рекомендацій чинного протоколу.

У вивченні особливостей розвитку та перебігу міокардиту у дітей дуже важливим фактором є дослідження стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та кислотно-лужного стану (КЛС).

Інтенсивність процесів пероксидації ліпідів оцінювали за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Про стан ан-

тиоксидантного захисту робили висновок за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Наявність гіпоксії визначали за показниками парціального тиску кисню (PO_2). Кислотно-лужний стан оцінювали за показниками парціального тиску вуглекислого газу (PCO_2) та відхилення основ (BE).

2.2. Методики проведених досліджень

Біохімічне дослідження крові проводилося за допомогою нижченаведених методик.

Оцінка вільнорадикального окиснення.

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – природний метаболічний процес, який досить широко представлений практично в усіх органах і тканинах організму дитини. Продуктами ВРО є ДК та МДА, які широко використовуються як критерії інтенсивності даного процесу. Концентрацію ДК та МДА у сироватці крові дітей з інфекційним міокардитом здійснювали за методикою Стальної І.Д. і Гарішвілі Т.Г. [138, 139].

Методика визначення дієнових кон'югатів у сироватці крові

До 0,2 мл сироваток крові додавали 2 мл суміші гексан-ізопропанол. Герметично закриті пробірки спочатку інтенсивно струшували протягом 15 хв., а потім центрифугували при 4000 об / хв. також протягом 15 хв. Отриманий супернатант виливали в чисті скляні пробірки і додавали 0,5 мл 0,1 NHCl і 1 мл гексану, струшували і залишали на 30 хв. для розшарування фаз. Відібравши верхній шар, що містить гексан, вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм в кюветі 1 см³ на спектрофотометрі СФ – 46. Розрахунки проводили на основі закону Бугера-Ламберта-Бера.

$$E_{233} = \varepsilon \times c \times l \quad (2.1)$$

$$z = E_{233} / \varepsilon \times l \quad (2.2),$$

де: $E = 2,20 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \times M^{-1}$ – молярний коефіцієнт оптичної густини для дієнових кон'югатів;

E_{233} – оптична густина досліджуваного розчину;

C – вміст дієнових кон'югатів;

l – довжина оптичного шляху [138].

Методика визначення рівня малонового діальдегіду в крові

Вміст МДА визначали за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Суть реакції полягає в тому, що МДА в кислому середовищі при високій температурі взаємодіє з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи триметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм. Молярний коефіцієнт екстинкції забарвленого триметинового комплексу брали таким, що дорівнював $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \times \text{М}^{-1}$ [139].

Використовували такі реактиви:

1. 0,025 М трис-НСІ буфер (рН 7,4), який містить 0,175 М хлориду калію.
2. 17 % розчин трихлороцтової кислоти.
3. 0,8 % водний розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК).

Хід визначення. Приготовлений тканинний гомогенат або сироватку крові в буферному розчині (рН 7,4) поміщали в центрифужні пробірки і осаджували білок при додаванні 1 мл 17 % розчину трихлороцтової кислоти (кінцева концентрація 5 %). Утворений осад відокремлювали за допомогою центрифугування протягом 10 хв. при 4000 об/хв. Надосадову рідину по 2 мл переносили в пробірки, додавали по 1 мл 0,3 % водного розчину ТБК і розміщали проби на 10 хв. у киплячу водяну баню. Як контроль використовували проби, які містили замість надосадової рідини буферний розчин (рН 7,4). Після утворення рожевого кольору проби охолоджували при кімнатній температурі та вимірювали оптичну густину при довжині хвилі 532 нм (СФ-16, кювета з довжиною ходу світла 1 см) проти контрольної проби.

Кількість МДА (в мкмоль/л) розраховували при використанні вище зазначеної величини молярного коефіцієнта екстинкції. Отриманий результат визначали за формулою:

$$A = \frac{E \times 3}{1,56 \times 10^5 \times m} \quad (2.3)$$

де: E – різниця екстинкції контрольної та дослідної проби;

C – об'єм проби, мл;

$1,56 \times 10^5$ – молярний коефіцієнт.

Оцінка активності антиоксидантного захисту.

Беручи до уваги роль активності системи антиоксидантного захисту у характері перебігу запальних процесів ССС вивчали наступні показники АОЗ: рівень активності СОД та каталази за методикою Корольок М.А. [39].

Методика визначення активності супероксиддисмутази крові

Принцип визначення активності СОД полягає в її здатності конкурувати з нітросинім тетразолієм (НСТ) з аніонами супероксидів, які утворюються в результаті аеробної взаємодії НАД і феназинметасульфату (ФМС). У результаті цієї реакції НСТ відновлюється з утворенням гідрозинтетразолію. У присутності СОД відсоток відновлення НСТ зменшується [39].

Використовували такі реактиви:

1. 0,1 М фосфатний буфер рН 8,0:

а) 17,8 г N_2HPO_4 доводили в мірній колбі до 1 л;

б) 13,6 г KH_2PO_4 доводили в мірній колбі до 1 л.

У літрову колбу наливали 915 мл N_2HPO_4 і 85 мл KH_2PO_4 , доводили рН 8,0.

Зберігали в холодильнику.

2. ЕДТА: 20 мг ЕДТА розчиняли в 50 мл дистильованої води. Зберігали в холодильнику.

3. НСТ: 5 мг розчиняли в 10 мл дистильованої води (extemp.).

4. ФМС: 0,5 мг розчиняли в 1 мл дистильованої води (extemp.).

5. НАД: 5 мг розчиняли в 1 мл дистильованої води (extemp.).

6. Гомогенат 50 мг / мл.

7. Слина: 0,3 мл на пробу.

Хід визначення:

Дослідна проба. У прямі пробірки вносили по 2,5 мл 0,1 М фосфатного буфера (рН 8,0); потім додавали 0,1 мл ЕДТА, 0,1 мл НСТ; 0,1 мл ФМС; 0,1 мл гомогенату або сироватки; слини – 0,3 мл. Запускали реакцію з додаванням в пробірки 0,1 мл НАД. Переливали в кювети, включали секундомір і заміряли екстинкції відразу після перемішування і через 1 хв.

Контрольна проба. У пряму пробірку вносили 2,6 мл 0,1 М фосфатного буфера (рН 8,0); потім додавали 0,1 мл ЕДТА, 0,1 мл НСТ; 0,1 мл ФМС; 0,1 мл дистильованої води. Інтенсивність забарвлення, яка розвинулася, вимірювали в 3 мм кюветі на спектрофотометрі, при довжині хвилі 340 нм (лампа розжарювання). Густину встановлювали за 0,1 М фосфатним буфером. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = (100 - \frac{\Delta E \times 100}{E_k}) \times 50 \times n \text{ (од. акт.)} \quad (2.4)$$

де: ΔE – різниця екстинкцій між «нульовою» і першою хвилиною;

E_k – екстинкція контрольної проби;

N – розведення.

За одиницю активності СОД брали кількість ферменту, необхідного для 50 % інгібування відновленого НАД протягом 1 хв. (у.о./л).

Методика визначення каталази

Для визначення активності каталази до приготовленого *ex tempore* 2 мл 0,03 % перекису водню додавали 0,05 мл сироватки крові. Реакцію проводили при температурі +37°C у термостаті. Через 10 хв. від початку реакції додавали 1 мл 4 % молібдату амонію. Одночасно ставили холосту пробу, в якій замість сироватки використовували 0,05 мл дистильованої води. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі СФ – 46 у кюветі 1 см³ при довжині хвилі 410 нм для холостої ($\epsilon_{410} 0$) і дослідної ($\epsilon_{410} Д$) проб проти контролю, в якому була лише дистильована вода. Активність каталази розраховували за формулою:

$$\text{Каталаза} = \epsilon_{410} 0 - \epsilon_{410} Д/e \quad (2.5)$$

де: $\varepsilon = 2.22 \times 10^4$ - м М⁻¹ х см⁻¹ - мілімолярний коефіцієнт оптичної густини для перекису водню [39].

Всі дослідження проводились на спектрофотометрі “Specol-210” (Карл Цейс, Німеччина).

Методика визначення газового складу і показників

кислотно - лужного стану крові

Газовий склад і показники кислотно-лужного стану (PO₂, PCO₂ і BE) визначали на аналізаторі газів крові та електролітів EasyStat (Medica, США) за допомогою іоноселективних електродів. Іоноселективні електроди для PCO₂ визначають зміну напруги. PO₂ - електрод вимірює силу струму, що протікає. Електроди калібруються за розчинами з відомим вмістом електролітів і розчинених газів. Під час аналізу зразки крові знаходяться всередині електродів, які термостатуються при 37°C, і захищені від навколишнього повітря.

Електрод PCO₂ є модифікованим рН-електродом, в якому застосовується технологія Северінхауза. Зразок входить у контакт з мембраною, проникною для CO₂ і оточеною розчином бікарбонату, який, в свою чергу, контактує з рН-чутливим склом і внутрішнім хлор-срібним референтним електродом. Після того як CO₂ проникає через мембрану, він реагує з бікарбонатом, в результаті чого вивільняються іони водню і змінюється рН розчину бікарбонату. Зміна рН пропорційна PCO₂, так само як і зміна напруги на електроді, що перетворюється в одиниці PCO₂.

Електрод PO₂ використовує технологію Кларка. Позитивно заряджений подвійний хлор-срібний електрод є анодом, а негативно заряджений платиновий електрод – катодом. Вимірювання кисню починається з програми напруги на внутрішні електроди. При подачі зразка в PO₂ –електрод кисень проникає через селективну мембрану у напрямку до катода, викликаючи реакцію і проходження струму, прямо пропорційного PO₂ в зразку. Остаточний розрахунок відбувається з урахуванням крутизни електрода і даних вимірювання зразка та калібратора А. PCO₂ і PO₂ виражається в мм.рт.ст.

Відхилення основ розраховували за формулою:

$$BE = [HCO_3^-] - 25 + 16,2 (pH - 7,4) \quad (2.6),$$

У наведеній вище формулі BE і вміст HCO_3 виражали у моль/л.

Зразки венозної крові для аналізу газового складу набирали в шприци, що містять урівноважений кальцієм гепарин у кінцевій концентрації 15–50 УО/мл. Кров набирали в шприц, попередньо обробивши його рідким гепарином (для створення потрібної концентрації гепарину і запобігання згортанню 1 мл крові потрібно 0,05 рідкого гепарину в концентрації 1000 УО/мл). Фіксували час взяття крові, потім перемішували пробу, акуратно перевертаючи шприц кілька разів і уникаючи при цьому струшування. Проводили аналіз проби протягом 5 хв. після її отримання.

Виміряні значення коректували відповідно до температури пацієнта, оскільки такі результати краще відображали реальні умови в організмі хворої дитини (аналізатор Easystat вносить поправки на температуру).

Інструментальні методи

Для оцінки стану ССС відповідно до завдань роботи здійснювали електрокардіографію на апараті Ge Medical System Mac 1200 ST (США, 2003).

Ехокардіографію проводили на апараті SSA – 770 F Aplio 80 Toshiba (Японія, 2003), реєстрували збільшення камер серця, порушення скорочувальної функції лівого шлуночка, зміни кінезу стінок шлуночків та ін.

Рентгенографічне дослідження дозволило документувати збільшення розмірів серця, а також наявність застійних явищ в легенях.

2.3. Статистичні методи аналізу результатів дослідження

Результати всіх досліджень підлягали статистичному аналізу для визначення їх достовірності.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювався з використанням пакетів Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2003 з інтеграцією AtteStat 9.7.1, Інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) [120].

Середні вибіркові значення кількісних ознак приведені в тексті у вигляді $M \pm m$, де M - середнє вибіркове, m - похибка середнього. У всіх процедурах статистичного аналізу при перевірці нульових гіпотез критичний рівень значимості p приймався рівним 0,05. Перевірка нормальності розподілу проводилася трьома методами: графічним (за допомогою побудови «графіків нормального розподілу»), Колмогорова-Смирнова і Шапіро-Уїлкі. Дослідження взаємозв'язку між парами дискретних якісних ознак проводилося з використанням аналізу парних таблиць спряженості. У зв'язку з тим, що понад 50% всіх кількісних ознак в групах порівняння не мали нормального розподілу (рис. 2.1, 2.2), тому для порівняння основних параметрів груп застосовувалися непараметричні методи - медіанний тест Краскела-Уолліса, тест Вілксона, Манна-Уїтні і тест Ван дер Вардена.

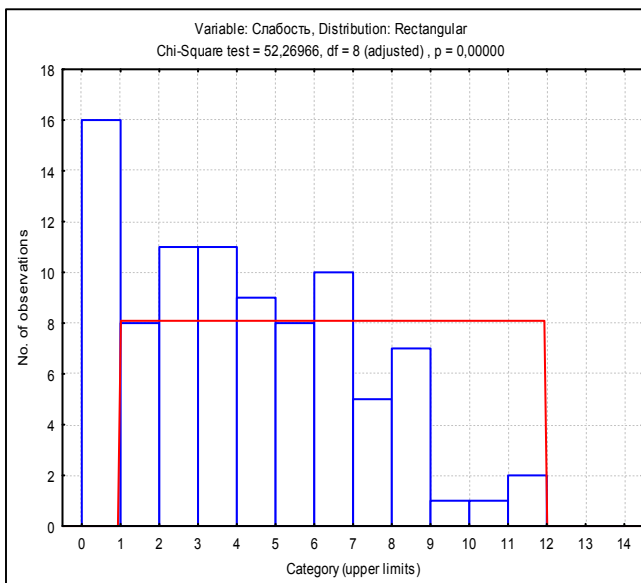


Рис. 2.1. Розподіл показників тривалості слабкості у досліджуваних хворих

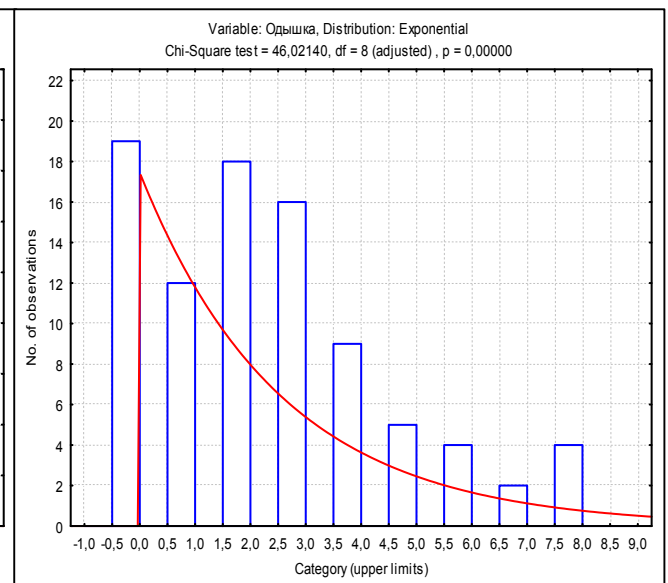


Рис. 2.2. Розподіл показників динаміки задишки у досліджуваних хворих

Також з метою оцінки значущості відмінності між середніми в групах порівняння застосовувався дисперсійний аналіз. Для класифікації отриманих кількісних даних застосовувалися факторний і дискримінантний аналізи. Для оцінки ефективності різних методів терапії використовувалися показники відношення шансів (ВШ), зниження абсолютного (ЗАР) і відносного ризику

(ЗВР) та кількість хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення одного позитивного результату (КХПР), з визначенням 95% довірчих інтервалів (ДІ).

2.4. Забезпечення вимог біоетики

В українському законодавстві правові та етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 Закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженій МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); у «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванні лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь дітей у даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на основі письмової згоди батьків. Використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби та ліцензовані методики. Дослідження проводилося зі збереженням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

2.5. Методи лікування, що використані в роботі.

Лікування дітей з гострим інфекційним міокардитом з моменту надходження до стаціонару було комплексним, етіопатогенетичним з урахуванням вікового аспекту і проводилося згідно з клінічним протоколом з діагностики та лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей, регламентованим наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005р.

У схему лікування дітей I групи в комплекс з стандартною терапією був включений антигіпоксантний препарат цитохром С – по 2-4 мл 1 - 2 рази на добу залежно від віку протягом 10 днів.

У схему лікування II групи пацієнтів поряд зі стандартною схемою терапії був включений антиоксидантний препарат тіотриазолін у дозі 10 - 20 мг/кг/добу курсом 10 днів.

У схему лікування III групи пацієнтів поряд зі стандартною схемою терапії були включені цитохром С і тіотриазолін (доза описані вище). Кардіотрофна терапія в I, II і III групах дітей призначалася після курсу цитохрому С і тіотриазоліну.

Матеріали розділу відображено у наступних наукових працях:

Патент № 71523 Україна, МПК (51) А61К 31/27 (2006.01), А61К 31/185 (2006.01), А61К 31/425 (2006.01). Спосіб лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей / Старець О.О., Федоренко О.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № U201203524 ; заявл. 26.03.2012 ; опубл. 10.07.12, Бюл. № 13.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ МІОКАРДИТ, ТА ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Гострий інфекційний міокардит характеризується великою різноманітністю клінічних симптомів і даних лабораторно-інструментального обстеження [76]. Тому особливу увагу необхідно приділити клініко-параклінічній характеристиці дітей з ГІМ.

3.1. Загальна характеристика обстеженого контингенту дітей.

Під спостереженням перебувало 89 дітей віком від 3 до 16 років з інфекційним міокардитом в гострому періоді захворювання. Діагноз захворювання ставився з урахуванням скарг, анамнестичних даних, даних об'єктивного огляду і лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів згідно "Протоколу діагностики та лікування міокардиту у дітей", затвердженому наказом МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р. Додатково для верифікації діагнозу міокардит було обстежено 20 дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду. В подальшому вони не були включені в когорту обстежуваних дітей.

За віком і статтю обстежені діти з ГІМ були розподілені наступним чином (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика обстежених дітей за статтю та віком.

| Вік, років | Стать | | Всього (за віком) | |
|------------|----------|----------|-------------------|-------------------------|
| | хлопчики | дівчатка | Абс. | % (95% ДІ) |
| 3-5 | 7 | 8 | 15 | 16,85** (9,19-24,80) |
| 6-10 | 24 | 21 | 45 | 50,56* (40,61-61,39) |
| 11-16 | 12 | 17 | 29 | 32,58* (23,23-42,77) |
| Всього | 43 | 46 | 89 | 100 |

Примітки: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$; ** - статистична значимість відмінностей $p < 0,01$.

Як видно з таблиці, переважного ураження хлопчиків або дівчаток не визначалося. Однак виявляються вікові відмінності щодо частоти даної патології. Так, за нашими даними найбільш часто міокардит розвивався у дітей віком від 6 до 10 років, тобто в молодшому шкільному періоді – у 50,56% (95% ДІ – 40,61-61,39), що достеменно вище за інші вікові групи. Отримані дані повністю збігаються з даними ряду авторів [76], згідно з якими вікова своєрідність запальних змін міокарда певною мірою пов'язана і залежить від анатомо-фізіологічних особливостей серцево-судинної системи дітей (інтенсивний ріст м'язів серця та диференціація архітектоніки судин завершується до 10 – 14 років).

За результатами наших досліджень пік захворюваності на ГІМ спостерігався у лютому та у листопаді, що пов'язане із сезонним спалахом ГРВІ (рис. 3.1).

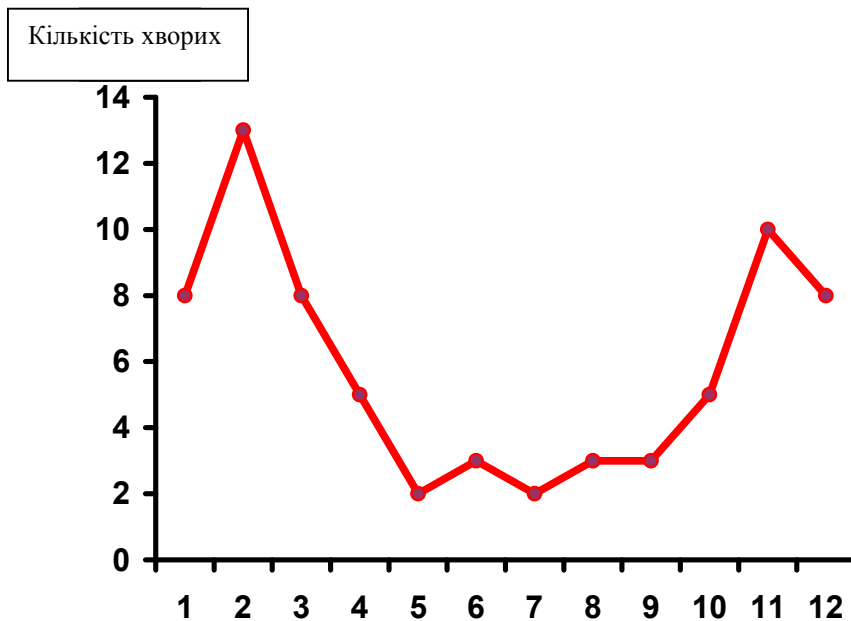


Рис. 3.1. Захворюваність на ГІМ по місяцям.

Скарги, характерні для хворих на інфекційний міокардит при вступі в клініку, розподіляли на кардіальні та позакардіальні. Так, у обстежених хворих з ГІМ до позакардіальних скарг були віднесені скарги на: поганий апетит - у 21 (23,5%) - (95% ДІ – 15,1-32,8%), м'язовий біль - у 5 - (5,6%) (95% ДІ

– 1,1-10,9%), загальну слабкість – у 51 (57,3%) - (95% ДІ – 46,7-67,3%), задишку – у 35 (39,3%) - (95% ДІ – 28,9-49,1%), кашель – у 34 (38,2%) - (95% ДІ – 27,9-48,1%), стомлюваність – у 72 (80,9%) - (95% ДІ – 72,8-89,2%), головний біль - у 42 (47,2%) - (95% ДІ – 36,6-57,4%) пацієнтів. З 42 хворих дітей, які скаржилися на головний біль, у 17 (19,1%) - (95% ДІ – 10,8-27,2%) визначалося підвищення температури.

У групі дітей з клінічними ознаками ГРВІ без ознак ураження міокарду були присутні скарги на: поганий апетит - у 20 (100,0%) ($p < 0,05$), м'язовий біль - у 8 (40,0%) (95% ДІ – 18,5-61,5%) ($p < 0,05$), загальну слабкість – у 20 (100,0%) - (95% ДІ – 1%) ($p < 0,05$), задишку – у 1 (5,0%) - (95% ДІ – -4,6-14,6%) з клінічними ознаками обструктивного бронхіту ($p < 0,05$), кашель – у 5 (25,0%) - (95% ДІ – 6,0-44,0%) з клінічними ознаками гострого бронхіту ($p > 0,05$), стомлюваність – у 20 (100,0%) - (95% ДІ – 1%) ($p > 0,05$), головний біль - у 12 (60,0%) - (95% ДІ – 38,5-81,5%) пацієнтів ($p > 0,05$). У всіх дітей з ГРВІ визначалося підвищення температури ($p < 0,05$).

Хворі діти з ГІМ пред'являли наступні кардіальні скарги: неприємні відчуття і тяжкість в ділянці серця - 25 (28,0%) (95% ДІ – 18,7-37,3%) ($p < 0,05$), біль в ділянці серця колючого характеру - 40 (44,9%) (95% ДІ – 34,7-55,3%) ($p < 0,05$) і тупий ниючий біль - 25 (28,1%) (95% ДІ – 18,7-37,3%) ($p < 0,05$). Біль, який відзначався в спокої, посилювався при фізичному навантаженні і в поодиноких випадках іррадіював за межі серця, мав місце в 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) хворих дітей. У 3 (3,4%) (95% ДІ – -0,5-6,5%) ($p < 0,05$) хворих у віковій групі 11-16 років біль у ділянці серця був єдиною скаргою. Важливо підкреслити, що 31 пацієнт (35%) (95% ДІ – 25,1-44,9%) ($p < 0,05$) обстежених дітей висловлювали скарги на серцебиття і перебої в ділянці серця.

У групі порівняння дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду кардіальних скарг не було ($p < 0,05$).

При обстеженні дітей з ГІМ було виявлено переважання позакардіальних та кардіальних скарг у групах дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, що відображено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Частота кардіальних і позакардіальних скарг хворих
при надходженні в клініку

| Скарги | Вік дітей | | | | | |
|---|----------------------|-------|-----------------------|-------|------------------------|-------|
| | 3-5 років, (n=15) | | 6-10 років, (n=45) | | 11-16 років, (n=29) | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Кардіальні скарги | | | | | | |
| Неприємні відчуття і тяжкість у ділянці серця | - | - | 11 | 24,4 | 3 | 15,0* |
| Біль колючого характеру | 10 | 66,7 | 33 | 73,3 | 1 | 5,0* |
| Біль ниючого характеру | 5 | 33,3 | 12 | 26,7 | 2 | 10,0* |
| Серцебиття і перебої у ділянці серця | 1 | 6,7* | 18 | 40,0 | 12 | 60,0 |
| Позакардіальні скарги | | | | | | |
| Зниження апетиту | 6 | 40,0 | 14 | 31,1 | 1 | 5,0* |
| М'язовий біль | 2 | 13,3 | 3 | 6,7 | - | - |
| Слабкість | 11 | 73,3 | 21 | 46,7* | 19 | 95,0 |
| Втомленість | 15 | 100,0 | 37 | 82,2 | 20 | 100,0 |
| Головний біль | 9 | 60,0 | 19 | 42,2* | 14 | 70,0 |
| Підвищення температури | 6 | 40,0 | 11 | 24,4 | - | - |
| Задишка при фізичному навантаженні | 9 | 60,0 | 26 | 57,8 | 10 | 50,0 |
| Кашель | 14 | 93,3 | 18 | 40,0 | 2 | 10,0 |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$.

При зборі анамнезу хвороби насамперед встановлювали зв'язок з гострими респіраторними вірусними захворюваннями, оскільки саме вони, за даними більшості дослідників, передують та провокують розвиток гострого інфекційного міокардиту у дітей.

Верифікація попередніх захворювань здійснювалася на підставі епідеміологічних анамнестичних і клініко-параклінічних даних.

Виникнення і подальший розвиток гострого ГІМ в більшості випадків (70,8%) – (95% ДІ – 61,6-80,4) пов'язані з ГРВІ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Зв'язок початку захворювання з попередніми
гострими респіраторними вірусними інфекціями

| № | Захворювання | Кількість хворих (абс.) | % |
|---|----------------------------|-------------------------|------|
| 1 | На тлі ГРВІ | 13 | 20,6 |
| 2 | Через 1 тиждень після ГРВІ | 27 | 42,9 |
| 3 | Через 2 тижні після ГРВІ | 23 | 36,5 |

У (18,0%) – (95% ДІ – 10,0-26,0%) хворих ГІМ розвинувся після перенесеної пневмонії, у (9,0%) – (95% ДІ – 3,0-12,0%) після перенесеного гострого фарингіту бактеріальної етіології.

При аналізі анамнезу життя пацієнтів з міокардитом звертали особливу увагу на обтяжену спадковість. Так, у 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%) батьків мав місце перенесений раніше інфекційно-алергічний міокардит, інші захворювання серцево-судинної системи - у 28 (31,5%) (95% ДІ – 22,3-41,7%) батьків; алергічні захворювання, такі як atopічний дерматит, мали місце у 11 (12,4%) (95% ДІ – 5,2-18,8%) батьків. На ревматизм перехворіли 8 (8,9%) (95% ДІ – 3,1-14,9%) батьків. 46 (51,7%) (95% ДІ – 41,6-62,4%) матерів обстежуваних дітей мали в анамнезі несприятливий перебіг вагітності: у 15 (16,9%) (95% ДІ – 9,2-24,8%) - токсикоз вагітних, у 22 (24,7%) (95% ДІ – 16,0-34,0%) під час II і III триместру вагітності була виявлена гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), у 15 (16,9%) (95% ДІ – 9,2-24,8%) - анемія, у 6 (6,7%) (95% ДІ – 1,7-12,3%) - загроза переривання вагітності. Проблеми в інтранатальному періоді (слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, кесарів розтин) були виявлені у 58 (65,2%) (95% ДІ – 55,1-74,9%) дітей, а 32 (36,0%) (95% ДІ – 26,0-46,0%) дитини протягом перших трьох років життя

спостерігалися неврологом з приводу перинатального пошкодження нервової системи, що, безсумнівно, вплинуло на перебіг наступних захворювань.

Часті вірусні та інші інфекційні хвороби в анамнезі дітей з ГІМ (більше 6 разів на рік) мали місце у 52 (58,4%) (95% ДІ – 47,7-68,3%) дітей.

Що стосується алергологічного анамнезу, то у 39 (43,8%) (95% ДІ – 33,7-54,3%) обстежених дітей визначалися наступні прояви алергії: atopічний дерматит на першому році життя – у 22 (24,7%) - (95% ДІ – 16,0-34,0%), atopічний дерматит після 1 року - у 11 (12,4%) - (95% ДІ – 5,2-18,8%) і кропив'янка та набряк Квінке - у 6 (6,7%) - (95% ДІ – 1,7-12,3%) випадків.

При обстеженні дітей з гострим інфекційним міокардитом було констатовано наявність хронічних вогнищ інфекції у переважної більшості хворих - 82 (92,0%) (95% ДІ – 86,4-97,6%) (рис. 3.2).

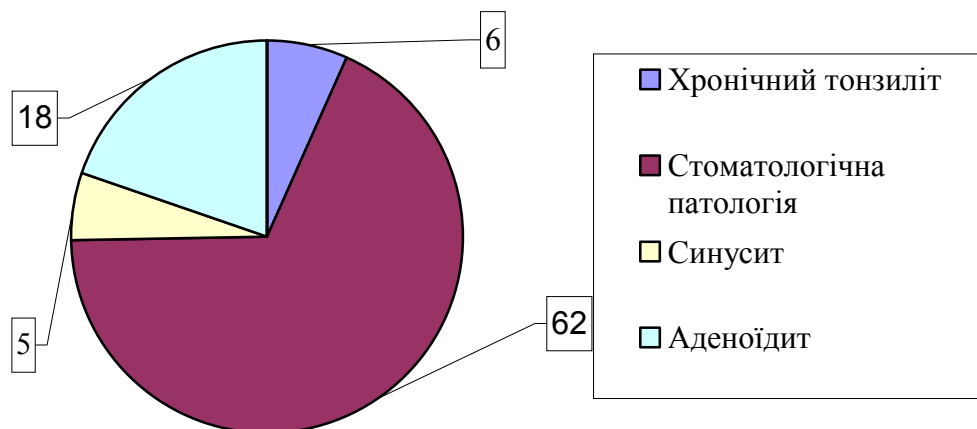


Рис. 3.2. Хронічні вогнища інфекції у дітей з гострим інфекційним міокардитом (в анамнезі)

Як видно з рисунку 3.2, стоматологічна патологія (карієс зубів, захворювання пародонту) переважає серед виявлених вогнищ хронічної інфекції в обстежуваних дітей, складаючи 79,2% (95% ДІ – 70,5-87,5%) випадків, тоді як хронічний аденоїдит і хронічний тонзиліт зустрічалися у 22,5% (95% ДІ – 14,3-31,7%) і 7,9% (95% ДІ – 2,2-13,6%) відповідно, а синусит – у 5,6% (95% ДІ – 1,1-10,9%) випадків.

Спектр супутньої патології у обстежених дітей з ГІМ представлений наступним чином: з боку ССС - аномальна хорда лівого шлуночка (ЛШ) була виявлена у 13 (14,6%) - (95% ДІ – 7,6-22,4%), пролапс мітрального клапану І ступеня - у 3 (3,4%) - (95% ДІ – -0,5-6,5%), функціонуюче овальне вікно - у 1 дитини віком 3,5 років (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%); з боку НС - синдром вегетативної дисфункції – у 38 (42,7%) - (95% ДІ – 34,7-50,7%), синдром ліквородинамічних порушень - у 12 (13,5%) - (95% ДІ – 6,8-21,2%), цереброастенічний синдром - у 4 (4,5%) - (95% ДІ – 0,5-9,5%), черепно-мозкова травма в анамнезі - у 1 (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%) пацієнта.

Супутні гастроентерологічні захворювання були представлені так: дискінезія жовчовивідних шляхів - у 20 (22,5%) - (95% ДІ – 0,9-4,9%), хронічний гастродуоденіт у 12 (13,5%) (95% ДІ – 6,8-21,2%), хронічний холецистит в стадії ремісії - у 2 (2,2%) - (95% ДІ – 0,9-4,9 %), в анамнезі лямбліоз кишечника - у 1 (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%) пацієнтів, аскаридоз – у 5 (5,6%) - (95% ДІ – 1,1-10,9%).

Об'єктивне обстеження хворих дітей проводили для встановлення великих та малих критеріїв ушкодження міокарда. При вступі виявлено ряд кардіальних і позакардіальних симптомів у дітей з ГІМ.

Так, блідість шкірних покривів мала місце у 76 дітей (85,4%) (95% ДІ – 77,6-92,4%) ($p<0,05$), ціаноз носо-губного трикутника - у 18 (20,0%) (95% ДІ – 11,7-28,3%) ($p<0,05$).

При пальпації у 61 (68,5%) (95% ДІ – 59,4-78,6%) ($p<0,05$) дитини був ослаблений верхівковий поштовх. У 69 (77,5%) (95% ДІ – 69,4-86,6%) ($p<0,05$) випадках було виявлено розширення меж серця ліворуч, а в 11 (12,4%) (95% ДІ – 5,2-18,6%) ($p<0,05$) - ліворуч і праворуч.

При аускультатії констатували приглушеність першого тону на верхівці серця у 65 (73,0%) (95% ДІ – 63,8-82,2%) ($p<0,05$) дітей, а у 24 (27,0%) (95% ДІ – 17,8-36,2%) ($p<0,05$) дітей була нормальна звучність тонів. Систолічний шум на верхівці вислуховувався у 73 (82,0%) (95% ДІ – 74,0-90,0%) ($p<0,05$) дітей, лише в положенні лежачи, і у 16 (21,9%) (95% ДІ – 13,6-

30,8%) ($p < 0,05$) дітей був пов'язаний з малими аномаліями розвитку серця. Порушення серцевого ритму було представлено зміною частоти серцевих скорочень у вигляді синусової тахікардії і синусової брадикардії, визначених у 62 (69,6%) (95% ДІ – 60,5-79,5%) ($p < 0,05$) і 21 (23,6%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) випадках відповідно, та екстрасистолією - у 32 (36,0%) (95% ДІ – 26,0-46,0%) ($p < 0,05$) випадках.

У всіх дітей, хворих на ГІМ були виявлені ознаки серцевої недостатності (СН): ІА стадія у 20 (22,5%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) дітей, ІБ стадія у 45 (50,6%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) та ІІА стадія у 24 (27%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

При обстеженні других систем органів були виявлені наступні зміни: вологі хрипи в легенях вислуховувались у 34 (38,2%) - (95% ДІ – 27,9-48,1%) ($p < 0,05$) хворих, збільшення печінки спостерігалось у 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%) ($p > 0,05$) пацієнтів.

Об'єктивне обстеження дітей, хворих на ГРВІ без ознак ураження міокарду, виявило наступне: блідість шкірних покривів мала місце у 5 дітей (25,0%) (95% ДІ – 6,0-44,0%) ($p < 0,05$), ціаноз носо-губного трикутника - у 1 (5,0%) (95% ДІ – -4,6-14,6%) ($p < 0,05$) дитини з обструктивним бронхітом. При пальпації не було виявлено ослаблення верхівкового поштовху, розширення меж серця та збільшення печінки ні у жодної дитини ($p < 0,05$). При аускультатії у всіх дітей була нормальна звучність тонів ($p < 0,05$). Систолічний шум на верхівці вислуховувався у 5 (25,0%) (95% ДІ – 6,0-44,0%) ($p < 0,05$), дітей і всіх був пов'язаний з малими аномаліями розвитку серця. Було виявлено синусову тахікардію (відхилення ЧСС від норми до 30%) у всіх дітей на тлі підвищення температури) ($p < 0,05$). Синусової брадикардії та екстрасистолії не було ні в жодному з випадків ($p < 0,05$). При аускультатії легенів у 4 (20,0%) (95% ДІ – 2,5-37,5%) ($p < 0,05$) дітей вислуховувались вологі хрипи, у 1 (5,0%) (95% ДІ – -4,6-14,6%) - сухі хрипи ($p < 0,05$), що було пов'язано з клінічними ознаками бронхіту. Ознак серцевої недостатності у хворих з ГРВІ не було виявлено ($p < 0,05$).

Щодо вікових особливостей даних об'єктивного огляду при ГІМ, вони відображені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Результати даних об'єктивного огляду дітей
з гострим інфекційним міокардитом залежно від віку

| № | Клінічні симптоми | Вік дітей | | | | | |
|----|---|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|-------|
| | | 3-5 років, n=15 | | 6-10 років, n=45 | | 11-16 років, n=29 | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 1 | Блідість шкіри | 14 | 93,3 | 42 | 93,3 | 10 | 34,5* |
| 2 | Ціаноз носо-губного трикутника | 6 | 40,0 | 11 | 24,4 | 1 | 3,5* |
| 3 | Вологі хрипи в легенях | 14 | 93,3 | 19 | 42,2 | 1 | 3,5* |
| 4 | Збільшення печінки | 5 | 33,3 | - | - | - | - |
| 5 | Розширення меж серця ліворуч | 14 | 93,3 | 39 | 86,7 | 16 | 55,2 |
| 6 | Розширення меж серця ліворуч і праворуч | 4 | 26,7 | 5 | 11,1 | 2 | 6,9 |
| 7 | Приглушений I тон на верхівці серця | 13 | 86,7 | 40 | 88,9 | 12 | 41,4 |
| 8 | Функціональний шум на верхівці серця | 12 | 80,0 | 42 | 93,3 | 19 | 65,5 |
| 9 | Тахікардія | 9 | 60,0 | 31 | 68,8 | 22 | 75,9 |
| 10 | Брадикардія | 4 | 26,7 | 10 | 22,2 | 7 | 24,1 |
| 11 | Екстрасистолія | 6 | 40,0 | 17 | 37,8 | 9 | 31,0 |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$.

Як видно, за даними нашого дослідження, у дітей старшого віку в клінічній картині гострого інфекційного міокардиту при об'єктивному обстеженні переважають такі симптоми, як порушення серцевого ритму у вигляді

тахікардії і екстрасистолії, що свідчить за переважання аритмічного варіанта перебігу міокардиту. У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, як було зазначено по скаргам, більш виражений больовий варіант перебігу міокардиту (превалювання скарг на біль в ділянці серця в клінічній картині поряд з ослабленням тонів серця і розширенням меж серця ліворуч), і рідко - змішаний варіант захворювання.

Особливу увагу було звернено на результати спеціальних інструментальних досліджень у дітей із ГІМ. Так аналіз даних електрокардіограм показав наступне: відхилення електричної осі праворуч мало місце у 10 (6,7%) (95% ДІ - 1,7-12,3%) ($p < 0,05$) хворих, відхилення електричної осі серця ліворуч спостерігалось у 21 (23,6%) (95% ДІ - 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) хворого. Порушення провідної функції серця становили: блокада ніжок пучка Гіса – у 24 (27,0%) (95% ДІ - 17,8-36,2%) ($p < 0,05$) хворих (правої та лівої ніжок пучка Гіса у 10 та у 14 хворих відповідно); передсерцево - шлуночкова блокада - у 12 (13,5%) (95% ДІ - 6,8-21,2%) ($p < 0,05$) хворих II (Мобітц I) та III ступенів у 5 та 7 дітей відповідно), уповільнення проходження електричного імпульсу по лівому шлуночку - у 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) випадків, підвищення активності міокарда лівого шлуночка - у 21 (23,6%) (95% ДІ - 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) дитини. Порушення функції автоматизму спостерігалось у вигляді синусової тахікардії (відхилення частоти серцевих скорочень (ЧСС) від норми більше 30%) - у 59 (66,3%) - (95% ДІ – 56,3-76,3%) ($p < 0,05$), синусової брадикардії (відхилення ЧСС від норми більше 15%) - у 28 (31,5%) - (95% ДІ - 22,3-41,7%) ($p < 0,05$).

З порушень функції збудливості міокарда у дітей з ГІМ були присутні: шлуночкова екстрасистолія низької градації - у 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) хворих (лівошлуночкова та правошлуночкова у 18 та 5 пацієнтів відповідно), передсерцева екстрасистолія низької градації - у 9 (10,1%) (95% ДІ - 3,8-16,2%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

Порушення процесів реполяризації при ГІМ у групі обстежених дітей виражалось в депресії сегмента S-T нижче ізолінії більш ніж на 1 мм

(до $-0,380 \pm 0,012$ мV) ($p < 0,05$) у відведеннях I, AVL, V5, як ознака ішемії міокарда в 78 (87,6%) (95% ДІ - 81,2-94,8%) випадках і інверсії зубця T (до $-0,395 \pm 0,013$ мV) ($p < 0,05$) у лівих грудних відведеннях у 69 (77,5%) (95% ДІ - 69,4-86,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів, що відображує гіпоксично – ішемічний механізм змін при ГІМ.

Гіпертрофію лівого передсердя визначено у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів з ГІМ, лівого шлуночка у 46 (51,7%) (95% ДІ - 41,6-62,4%), правого - у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) хворих. Зниження вольтажу комплексу QRS (висота зубця R знижена до $0,208 \pm 0,007$ мV) мало місце у 68 (76,4%) (95% ДІ - 67,1-84,9%) ($p < 0,05$) обстежених.

У всіх дітей з клінічними ознаками ГРВІ без ознак ураження міокарду на тлі підвищення температури на ЕКГ спостерігалася синусова тахікардія (відхилення ЧСС від норми до 30%) ($p < 0,05$).

Проведена ехокардіографія показала, що у 83 (93,3%) (95% ДІ - 87,7-98,3%) дітей, хворих на ГІМ мало місце зниження фракції викиду (ФВ) ($45,75 \pm 0,16\%$) ($p < 0,05$). Дилатація лівого шлуночка (відхилення від норми $18,5 \pm 2,41\%$) була виявлена у 46 (51,7%) (95% ДІ - 41,6-62,4%) ($p < 0,05$), дилатація правого шлуночка (відхилення від норми $10,5 \pm 1,58\%$) - у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) та дилатація лівого передсердя (відхилення від норми $11,3 \pm 1,48\%$) визначено у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів. У 56 (62,9%) (95% ДІ - 53,0-73,0%) ($p < 0,05$) дітей мала місце гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка, як показник гіпоксично – ішемічних процесів. У 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) - дискінезія міжшлуночкової перетинки. Мітральна регургітація, яка сполучувалася з дилатацією лівого передсердя, спостерігалась у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

При обстеженні групи дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду патологічних змін при ехокардіографії виявлено не було ($p < 0,05$).

Рентгенологічне обстеження дітей з ГІМ показало наступне: конфігурація тіней серця була нормальною або "аортальною" в 76 (85,4%) (95% ДІ - 77,6-92,4%) ($p < 0,05$) і 13 (14,6%) (95% ДІ - 7,6-22,4%) ($p < 0,05$) випадках від-

повідно. Збільшення розмірів тіні серця (кардіоторакальне відношення $(0,61 \pm 0,08)$) спостерігалось у 80 (89,9%) (95% ДІ - 83,8-96,2%) ($p < 0,05$) пацієнтів. Застійні явища у легенях мали місце у 24 (27,0%) - (95% ДІ - 17,8-36,2%) ($p < 0,05$) хворих дітей.

При обстеженні групи дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду патологічних змін з боку серцево-судинної системи та застоєних явищ в легенях виявлено не було ($p < 0,05$).

При проведенні ультразвукового обстеження органів черевної порожнини дітей з ГІМ у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) пацієнтів було виявлено збільшення печінки. У цих пацієнтів також були виявлені клінічні ознаки серцевої недостатності ІА ступеню.

Проведені лабораторні дослідження дітей, хворих на ГІМ, виявили наступне: загальний аналіз крові показав підвищення ШОЕ ($16 \pm 1,3$ мм/ч) - у 44 (49,4%) (95% ДІ - 38,6-59,4%) ($p < 0,05$), лейкоцитоз ($10,3 \pm 0,7$) у 54 (60,7%) (95% ДІ - 50,9-71,1%) ($p < 0,05$), збільшення вмісту еозинофілів ($5,1 \pm 0,4$) - у 3 (3,4%) (95% ДІ - -0,5-6,5%) ($p > 0,05$), наявність нормохромної анемії легкого ступеня у 2 (2,2%) (95% ДІ - 0,9-4,9 %) дітей.

При обстеженні групи дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду у всіх хворих спостерігалось підвищення ШОЕ ($18,1 \pm 0,9$ мм/ч) (100,0%) (95% ДІ - 1%) ($p < 0,05$), лейкоцитоз ($11,2 \pm 0,4$) (100,0%) (95% ДІ - 1%) ($p < 0,05$), а також збільшення вмісту еозинофілів ($5,1 \pm 0,4$) - у 1 (5,0%) (95% ДІ - -4,6-14,6%) ($p > 0,05$) дитини.

У більшості дітей з ГІМ були незначно підвищеними: рівень α_2 -глобулінів до ($9,4 \pm 0,5\%$) - у 58 (65,2%) (95% ДІ - 55,1-74,9%) ($p < 0,05$), γ -глобулінів до ($17,4 \pm 0,4\%$) - у 64 (71,9%) (95% ДІ - 62,7-81,3%) ($p < 0,05$), С-реактивного білка - у 80 (89,9%) (95% ДІ - 83,8-96,2%) ($p < 0,05$), сіромукоїду - у 63 (70,8%) (95% ДІ - 86,6-80,4%) ($p < 0,05$) та загальної креатинфосфокінази до ($202 \pm 0,9$ ЕД /л) у 62 (69,7%) (95% ДІ - 60,5-79,5%) ($p < 0,05$) випадках.

У всіх дітей з ГРВІ без клінічних ознак ураження міокарду біохімічні показники активності запального процесу були більш підвищеними: рівень

α_2 -глобулінів до ($12,9 \pm 0,7\%$) (100,0%) (95% ДІ - 1%) ($p < 0,05$), γ -глобулінів до ($18,5 \pm 0,5\%$) (100,0%) (95% ДІ - 1%) ($p < 0,05$), С-реактивного білка (100,0%) (95% ДІ - 1 %) ($p < 0,05$), сіромукоїду (100,0%) (95% ДІ - 1 %) ($p < 0,05$) та загальної креатинфосфокінази до ($204 \pm 0,5$ ЕД /л) (100,0%) (95% ДІ - 1 %) ($p < 0,05$).

У всіх дітей з ГІМ спостерігалось підвищення біохімічних маркерів міокардіального пошкодження: тропоніну Т до ($0,14 \pm 0,07$ нг/мл) ($p < 0,05$) та ЛДГ1 ($21 \pm 5,7\%$) від загальної активності ЛДГ ($p < 0,05$).

У дітей з ГРВІ без ознак ураження міокарду підвищення тропоніну Т та ЛДГ1 виявлено не було ($p < 0,05$).

У групі дітей з ГІМ за ступенем важкості вирізнено 24 хворих з важким перебігом захворювання і 65 з перебігом середньої тяжкості. Важкість ГІМ визначали з урахуванням великих критеріїв [60]: виникнення ознак серцевої недостатності (задишка, кашель, застійні явища в легенях), кардіомегалії, патологічні зміни на ЕКГ, підвищення активності лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази та зв'язок з попередньою ГРВІ.

Таким чином, у дітей з ГІМ вірогідно частіше зустрічались: скарги на біль, серцебиття, неприємні відчуття та перебої у ділянці серця, збільшення розмірів серця, блідість шкіри, ціаноз носо-губного трикутника, ознаки ураження міокарду – збільшення розмірів серця (підтверджені клінічним та рентгенологічним дослідженнями), послаблений верхівковий поштовх, ослаблення І тону, порушення серцевого ритму, ознаки серцевої недостатності, патологічні зміни на ЕКГ та ЕхоКГ, підвищення активності маркерів міокардіального пошкодження – лактатдегідрогенази фракції 1 та тропоніну Т.

Отримані результати відображені в наступних роботах:

1. Федоренко О. В. Деякі питання електромеханічної діяльності серця при захворюваннях органів дихання у дітей / О. В. Федоренко, І. Л. Бабий // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 2 (46). – С.127 – 128.

2. Федоренко О. В. Клініко – лабораторна характеристика дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит / О. В. Федоренко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 2 (130). – С. 50–52.

3. Щодо питання поширеності і структури кардіоревматологічної патології у дітей і підлітків Одеського регіону / К. А. Калашнікова, І. Л. Бабій, І. М. Федчук, О. В. Федоренко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : тези допов. Укр. наук.–практ. конф. – Харків, 26–27 березня, 2009. – С. 55–56.

4. Федоренко О. В. Аллергические поражения сердца в детском возрасте / О. В. Федоренко // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Матер. 82 междунар. конф. студ. и молод. ученых. – Симферополь, 2010. – С. 185–186.

РОЗДІЛ 4

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ АНТИГІПОКСАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТА У ДІТЕЙ

Даний розділ відображає аналіз показників гомеостазу у дітей з гострим інфекційним міокардитом та обґрунтування включення антигіпоксанта та антиоксиданта у схему лікування ГІМ у дітей.

При надходженні в стаціонар у всіх дітей у віці від 3 до 16 років з діагнозом гострий інфекційний міокардит були досліджені основні показники гомеостазу (перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та кислотно-лужного стану крові). Отримані показники були вихідними при подальшому порівнянні з групами пацієнтів, які отримували різні терапевтичні комплекси.

Враховуючи експериментальні та клінічні дані останніх років щодо патогенетичної ролі ПОЛ у формуванні та перебігу захворювань серцево-судинної системи, в ході роботи були вивчені показники інтенсивності ПОЛ, про що судили за концентрацією в сироватці крові проміжного продукту пероксидації ліпідів – ДК та кінцевого - МДА у дітей з гострим інфекційним міокардитом.

Стан антиоксидантного захисту оцінювали шляхом вивчення активності ферментних факторів (СОД і каталази) в сироватці крові хворих дітей.

У всіх обстежених дітей при вступі до стаціонару показники системи ПОЛ - АОЗ відрізнялися від показників здорових дітей (табл. 4.1).

Як видно з таблиці, рівень ДК і МДА був суттєво підвищеним. Найбільш значущими були зміни показнику ДК, його рівень більш ніж в 3 рази перевищував показник норми ($45,86 \pm 0,84$) ммоль/л. Концентрація МДА становила ($55,47 \pm 1,69$) мкмоль/л. Аналіз АОЗ показав підвищення активності СОД за середніми показниками ($13,54 \pm 0,27$) у.о./мл і зниження активності каталази ($33,34 \pm 0,81$) мкат/л.

Показники системи ПОЛ - АОЗ у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, при вступі до стаціонару

| Показник | Здорові діти, (n =30) | Хворі діти, (n = 89) | p |
|-------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| ДК, ммоль/л | 14,6 ± 0,1 | 45,86 ± 0,84 | < 0,01 |
| МДА, мкмоль/л | 37,6 ± 0,1 | 55,47 ± 1,69 | < 0,01 |
| СОД, ум.од./мл | 6,8 ± 0,1 | 13,54 ± 0,27 | < 0,001 |
| Каталаза, мкат/ л | 40,6 ± 0,11 | 33,34 ± 0,81 | < 0,001 |

При аналізі показників активності АОЗ залежно від тяжкості ГІМ встановлено, що рівень СОД при тяжкому перебігу був зниженим у всіх хворих, підвищеним - при середньотяжкому. Стосовно каталази – активність її пригнічена у більшості і при середній тяжкості при ГІМ, тобто активність каталази можна вважати більш чутливим та вразливим ферментом при ГІМ.

Таким чином, оксидативний статус характеризувався активацією ПОЛ при достатньому рівні АОЗ, а при тяжкому перебігу – поглибленням оксидативного стресу і пригніченням активності АОЗ.

Виходячи з завдань дослідження були вивчені показники парціального тиску газів крові: парціального тиску кисню (PO₂) і парціального тиску вуглекислого газу (PCO₂) в групі дітей з ГІМ до початку терапії.

При вступі до стаціонару насиченість O₂ наведена у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Насиченість O₂ у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, при вступі до стаціонару.

| Показник | Здорові діти (n =30) | Хворі діти тяжкий перебіг ГІМ (n = 24) | Хворі діти середньотяжкий пере- біг ГІМ, (n =65) |
|-----------------------------|-------------------------|--|--|
| PO ₂ , мм рт.ст. | 92,78 ± 4,68 | 72,91 ± 1,69 | 72,57 ± 1,87 |
| P | | P ₁₋₂ < 0,05 | P ₁₋₃ < 0,05 |

Як демонструє таблиця, середні показники PO₂ у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, суттєво знижені, особливо при тяжкому перебігу

ГІМ, порівняно з референтними показниками, що свідчить про наявність гіпоксії.

Оцінку кислотно-лужного стану проводили на підставі показників PCO_2 та BE . Результати підбиті у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Показники кислотно – лужного стану крові дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, при вступі до стаціонару

| Показник | Здорові діти (n =30) | Хворі діти, тяжкий перебіг ГІМ (n = 24) | Хворі діти, середньотяжкий перебіг ГІМ, (n =65) |
|--------------------|-------------------------|---|---|
| PCO_2 , мм рт.ст | $37,76 \pm 4,58$ | $29,65 \pm 0,73^*$ | $31,25 \pm 0,70^*$ |
| BE , ммоль/л | $\pm 2,5$ | $-(10,75 \pm 0,10)^*$ | $-(8,58 \pm 0,11)^*$ |

Примітка: * - вірогідність різниці зі здоровими ($p < 0,05$)

Показники PCO_2 у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, знижені при тяжкому перебігу захворювання та на межі нижньої границі фізіологічної норми при середньотяжкому перебігу ГІМ. Показники BE у дітей з ГІМ знижені незалежно від перебігу захворювання.

Одним з найбільш поширених патологічних станів практично при всіх захворюваннях серцево-судинної системи є тканинна гіпоксія [52, 53, 90, 91], яка веде до виражених порушень процесів енергозабезпечення кардіоміоцитів і представляє собою невідповідність енергопотребі клітини енергопродукції в системі мітохондріального окисного фосфорилування [70]. Базисними факторами її розвитку слугують запалення і набряк тканин, порушення мікроциркуляції і шкідлива дія вільних радикалів [24-26].

Гіпоксичний синдром може розвинути в результаті недостатності надходження кисню ззовні або при порушенні механізмів доставки. При міокардитах виникає циркуляторна гіпоксія за гіпоксично-ішемічним видом. Тобто при міокардитах можна говорити про змішаний генез гіпоксії. Гіпоксично-ішемічні зміни серцевих м'язів реалізуються у зниженні скоротливої функції

міокарда, порушенні ритму, провідності. Згідно з існуючими уявленнями, гіпоксія призводить до порушення окиснення субстратів в тканинах організму внаслідок ускладнення або блоку транспорту електронів у дихальному ланцюзі. Організм реагує на це формуванням рефлекторних реакцій, спрямованих на збереження відносної сталості газового гомеостазу. Надалі включаються клітинні механізми антигіпоксичного захисту: структурно - функціональна реорганізація клітинних і субклітинних мембран, в тому числі підвищення їх проникності, активація нуклеїнового обміну та синтезу білків і особливо окисно - відновних ферментів [97].

Як свідчать отримані результати у дітей, хворих на ГІМ на тлі гіпоксії, розвивається метаболічний ацидоз. Вплив ацидозу на кардіоміоцити веде до енергетичного дисбалансу, погіршенню скоротливої функції міокарду.

Для уточнення патогенетичних механізмів проведено визначення кореляційних зв'язків показників системи ПОЛ-АОЗ, PO_2 та кислотно-лужного стану обстежених дітей з ГІМ (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Кореляційний зв'язок між показниками системи ПОЛ-АОЗ, PO_2 та кислотно-лужного стану обстежених дітей з ГІМ

| | ДК | МДА | СОД | Каталаза | PO_2 | PCO_2 | BE |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| ДК | 1,000000 | 0,516488 | 0,131878 | -0,002268 | -0,324882 | -0,296425 | -0,539972 |
| МДА | 0,516488 | 1,000000 | 0,020797 | -0,212914 | -0,246484 | -0,418561 | -0,589725 |
| СОД | 0,131878 | 0,020797 | 1,000000 | -0,137909 | -0,068967 | -0,201932 | -0,262769 |
| Каталаза | -0,002268 | -0,212914 | -0,137909 | 1,000000 | 0,074390 | 0,179420 | 0,304109 |
| PO_2 | -0,243882 | -0,324882 | -0,068967 | 0,074390 | 1,000000 | 0,384228 | 0,273534 |
| PCO_2 | -0,296425 | -0,418561 | -0,201932 | 0,179420 | 0,384228 | 1,000000 | 0,566755 |
| BE | -0,539972 | -0,589725 | -0,262769 | 0,304109 | 0,273534 | 0,566755 | 1,000000 |

Як свідчать результати таблиці, підвищення рівня МДА поглиблює порушення КЛС: коефіцієнт кореляції демонструє зворотній зв'язок помірної сили між ДК та BE ($R = - 0,539$), між МДА та PCO_2 ($R = - 0,418$), між МДА та

BE ($R = -0,589$); прямий зв'язок між каталазою та BE ($R = 0,304$) впливає на гіпоксичні параметри (зв'язок МДА та PO_2 на рівні $R = -0,324$).

Розрахунок кореляційних зв'язків показників метаболізму та ЕКГ, що характеризують ішемічні зміни міокарда, підтвердив наявність зворотного зв'язку помірної сили між концентрацією МДА та параметрами зубця Т ($R = -0,534$), а також між концентрацією МДА та інтервалом S-T ($R = -0,327$).

Відповідно до завдань роботи у ході вивчення аналізу скарг та даних клініко-лабораторного обстеження хворих були визначені найбільш часті клінічні прояви ГІМ, які в подальшому було проаналізовано шляхом багатofакторного аналізу з метою виявлення статистично значущих маркерів несприятливого важкого перебігу захворювання. Математичні результати після повороту матриці (метод - Varimax normalized) з інтерпретацією факторів головних компонентів представлені на рисунках 4.2, 4.3 і в таблицях 4.5, 4.5.

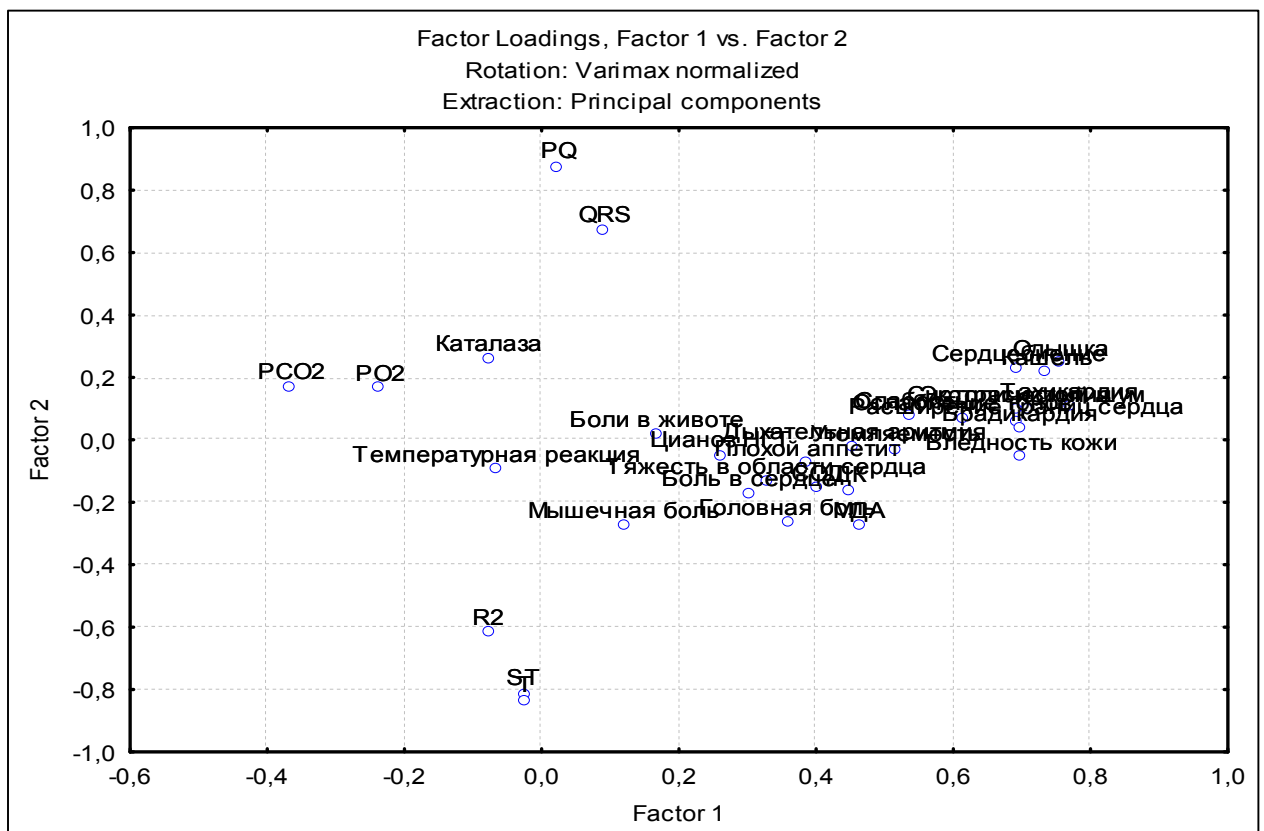


Рис.4.2. Результати першого етапу багатofакторного аналізу клініко-параклінічних показників у дітей з ГІМ у графічному зображенні

Результати першого етапу багатofакторного аналізу
клініко-параклінічних показників у дітей з ГІМ

| Показник | ФН | |
|--------------------------|------------------|-------------------|
| | I група факторів | II група факторів |
| Зниження апетиту | 0,387200 | -0,077573 |
| М'язовий біль | 0,120815 | -0,277028 |
| Слабкість | 0,539845 | 0,075598 |
| Задишка | 0,756602 | 0,242372 |
| Кашель | 0,736774 | 0,213776 |
| Втома | 0,517359 | -0,030859 |
| Головний біль | 0,358882 | -0,268243 |
| Підвищення температури | -0,065759 | -0,099160 |
| Тяжкість в ділянці серця | 0,327523 | -0,135791 |
| Біль в серці | 0,301835 | -0,174343 |
| Серцебиття | 0,691728 | 0,057442 |
| Блідість шкіри | 0,699685 | -0,058448 |
| Ціаноз НГТ | 0,261661 | -0,051141 |
| Розширення меж серця | 0,695917 | 0,225173 |
| Тахікардія | 0,769280 | 0,103267 |
| Брадикардія | 0,697347 | 0,035111 |
| Екстрасистолія | 0,691278 | 0,094877 |
| Ослаблення тонів | 0,613743 | 0,070536 |
| ДК | 0,450045 | -0,160945 |
| МДА | 0,463970 | -0,276206 |
| СОД | 0,403002 | -0,157529 |
| Каталаза | -0,077410 | 0,258113 |
| PO ₂ | -0,234852 | 0,162211 |
| PCO ₂ | -0,364715 | 0,167849 |
| QRS | 0,092646 | 0,667632 |
| PQ | 0,024245 | 0,873158 |
| S-T | -0,025466 | -0,814973 |
| T | -0,022660 | -0,835956 |
| R | -0,077639 | -0,621744 |

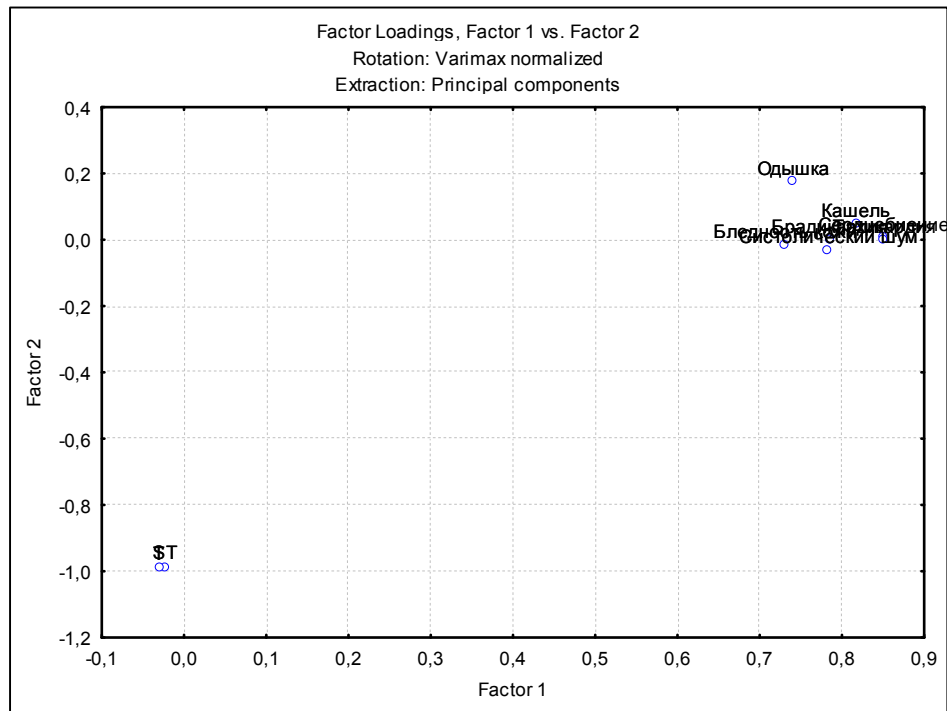


Рис.4.3. Результати другого етапу багатofакторного аналізу клініко-параклінічних показників у дітей з ГІМ у графічному зображенні

Таблиця 4.6.

Результат багатofакторного аналізу числових клініко-параклінічних показників у дітей з гострим інфекційним міокардитом

| Показник | ФН | |
|----------------------|------------------|-------------------|
| | I група факторів | II група факторів |
| Задихка | 0,752250 | -0,119020 |
| Кашель | 0,818686 | 0,014252 |
| Розширення меж серця | 0,849007 | 0,059566 |
| Блідість шкіри | 0,727926 | 0,072052 |
| Такікардія | 0,849467 | 0,064918 |
| Брадикардія | 0,783542 | 0,059212 |
| Екстрасистолія | 0,691278 | 0,094877 |
| Зміни інтервалу S-T | -0,095990 | 0,982748 |
| Зміни зубця T | -0,103896 | 0,984277 |

Інтерпретація складових двокомпонентних факторів відповідає клініко-інструментальним даним міокардиту і має наступні пояснення: група фак-

торів 1 характеризує основні клінічні симптоми, які обумовлюють важкість перебігу міокардиту: розширення меж серця ($r=0,85$), кашель ($r=0,82$), задишка ($r=0,75$), блідість шкіри ($r=0,73$), тахікардія ($r=0,85$), брадикардія ($r=0,78$); група факторів 2 характеризує основні ЕКГ-показники, що визначають ступінь ішемії міокарда, ступінь порушення серцевого ритму і ступінь тяжкості міокардиту – глибина зубця Т ($r=0,98$), інверсія інтервалу S-T ($r=0,98$) і екстрасистоля ($r=0,69$).

Використання багатофакторного кореляційного аналізу клініко-інструментальних даних гострого інфекційного міокардиту у дітей дає можливість прогнозувати важкий перебіг захворювання.

Таким чином, отримані результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, виявлені кореляційні зв'язки дозволяють поглибити уявлення щодо патофізіологічних механізмів при ГІМ у дітей та удосконалити комплекс лікувальних заходів шляхом спрямованого впливу на виявлені ланки патогенезу.

Все вищевикладене дало передумови для включення в комплексну терапію та вивчення впливу препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії на клінічний перебіг і зміну показників гомеостазу дитячого організму при гострих інфекційних міокардитах.

Враховуючи отримані результати і літературні дані щодо метаболізму міокарда в умовах гіпоксії та ішемії і розвитку оксидантного стресу, що грають важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинної патології, були проаналізовані за ефективністю три комплекси лікування дітей з гострим інфекційним міокардитом:

- з включенням в комплексну терапію препарату антигіпоксичної дії;
- з включенням в комплексну терапію препарату антиоксидантної дії;
- включенням в комплекс лікування препаратів антигіпоксичної і антиоксидантної дії.

Як було сказано вище, обстежувані діти були розподілені на чотири групи:

Контрольну групу ($n = 28$), склали діти з гострим інфекційним міокардитом, що одержували стандартну терапію за чинним протоколом.

Всі препарати призначалися у вікових дозах, зазначених в інструкціях по застосуванню препаратів.

У схему лікування дітей I групи в комплекс з перерахованою вище стандартною терапією було включено препарат антигіпоксичної дії (цитохром С - по 2-4 мл 1 раз на добу залежно від віку) курсом 5 днів.

Пацієнтам II групи у схему лікування пацієнтів зі стандартною схемою терапії був включений препарат антиоксидантної дії (тіотриазолін в дозі 10 - 15 мг/кг/добу) курсом 7 днів.

В схему лікування III групи пацієнтів поряд зі стандартною схемою терапії були включені цитохром С і тіотриазолін (доза описані вище). Протягом перших 5 днів пацієнти отримували цитохром С, на протязі наступних 7 днів - тіотриазолін.

Кардіотрофічна терапія в I, II і III групах дітей призначалася після курсу цитохрому С і тіотриазоліну.

Таким чином, лікування хворих дітей ґрунтувалося на сучасних уявленнях щодо суті досліджуваної патології і було комплексним з урахуванням індивідуальних особливостей спостережуваних.

Ефективність запропонованих схем лікування оцінювали шляхом порівняльної характеристики показників гомеостазу.

Всі досліджувані показники визначали на момент надходження хворих дітей в стаціонар, тобто до початку терапії, а також у динаміці.

Результати проведених досліджень нашли відображення у наступних опублікованих роботах:

1. Бабій І.Л. Актуальність застосування антигіпоксантів і протиішемічних препаратів у лікуванні інфекційно-алергічних кардитів у дітей / І. Л. Бабій, О. В. Федоренко // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 3 (113). – С. 23–28.

2. Федоренко О. В. Результати багатофакторного аналізу клініко-параклінічних показників у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит / О. В. Федоренко, О. О. Старець // Современная педиатрия. – 2012. - № 3. – С. 58-59.

3. Федоренко О. В. Гіпоксично–ішемічні порушення при неревматичних кардитах у дітей / О. В. Федоренко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : тези допов. Укр. наук.–практ. конф. – Харків, 26–27 березня, 2009. – С. 137–138.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МІОКАРДИТА У ДІТЕЙ

5.1. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом які отримували комплексну терапію з включенням препарату антигіпоксичної дії.

У ході роботи проведено аналіз ефективності терапії дітей з ГІМ, які отримували стандартний комплекс та комплекс з додатковим включенням препарату антигіпоксичної дії. В обох групах спостерігали позитивну динаміку, але більш виразну по І групі. Динаміку скарг дітей зазначених груп демонструє таблиця 5.1.

Таблиця 5.1

Динаміка скарг дітей з ГІМ контрольної та І групи

| Скарги | Тривалість в днях | | |
|--------------------------|-------------------------|----------------|--------|
| | Контрольна група (n=21) | І група (n=23) | p |
| Поганий апетит | 5,80 ± 0,55 | 3,21 ± 0,40 | < 0,05 |
| М'язовий біль | 3,52 ± 0,60 | 2,13 ± 0,41 | > 0,05 |
| Загальна слабкість | 6,52 ± 0,73 | 4,30 ± 0,55 | < 0,05 |
| Задишка | 4,71 ± 0,58 | 2,30 ± 0,43 | < 0,05 |
| Кашель | 10,00 ± 1,55 | 7,21 ± 1,17 | < 0,05 |
| Стомлюваність | 6,04 ± 0,58 | 4,00 ± 0,52 | < 0,05 |
| Головний біль | 5,52 ± 0,60 | 3,00 ± 0,47 | < 0,05 |
| Підвищення температури | 8,52 ± 1,04 | 6,60 ± 0,94 | > 0,05 |
| Тяжкість в області серця | 6,14 ± 0,45 | 5,82 ± 0,38 | > 0,05 |
| Біль в ділянці серця | 8,52 ± 0,40 | 5,13 ± 0,67 | < 0,05 |
| Серцебиття і перебої | 10,61 ± 1,27 | 11,13 ± 1,15 | > 0,05 |

З наведеної вище таблиці видно, що при комплексному лікуванні з використанням стандартної терапії та цитохрому С у вірогідно більш короткий термін вдалося купірувати больовий синдром та явища інтоксикації, котрі проявлялися зниженим апетитом, слабкістю, стомлюваністю, а також кашель і задишку. Варто підкреслити, що у дітей І групи з тяжким перебігом ГІМ (6 дітей) ознаки серцевої недостатності у вигляді скарг на кашель та задишку достовірно купірувались раніше ($7,21 \pm 1,17$) та ($2,30 \pm 0,43$) днів відповідно. Динаміка скарг на серцебиття і перебої в ділянці серця вірогідно не відрізнялася в групах обстежуваних дітей.

Таким чином аналіз динаміки скарг хворих з гострим інфекційним міокардитом показав більш швидку позитивну динаміку у дітей, які отримували комплекс стандартної терапії та цитохрому С у порівнянні з контрольною групою.

Порівняння динаміки клінічної картини в обох групах показало, що такі клінічні симптоми, як блідість шкірних покривів, ціаноз носо-губного трикутника, розширення меж серця, ослаблення І тону на верхівці зникали швидше в І групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії та цитохрому С порівняно з контрольною групою (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка основних клінічних симптомів у дітей з ГІМ контрольної та І групи

| Клінічні симптоми | Тривалість в днях | | |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| | Контрольна група (n=21) | І група (n=23) | p |
| Блідість шкіри | $11,61 \pm 1,23$ | $8,21 \pm 1,01$ | $< 0,05$ |
| Ціаноз НГТ | $7,14 \pm 0,59$ | $5,82 \pm 0,50$ | $< 0,05$ |
| Розширення меж серця | $12,71 \pm 0,82$ | $9,52 \pm 0,64$ | $< 0,05$ |
| Тахікардія | $11,66 \pm 1,15$ | $10,82 \pm 1,06$ | $> 0,05$ |
| Брадикардія | $11,14 \pm 0,80$ | $10,21 \pm 0,76$ | $> 0,05$ |
| Екстрасистолія | $13,19 \pm 0,77$ | $12,82 \pm 0,81$ | $> 0,05$ |
| Ослаблення І тону на верхівці серця | $10,52 \pm 0,84$ | $8,30 \pm 0,86$ | $< 0,05$ |

Як свідчать дані таблиці, позитивна динаміка мала місце щодо таких симптомів як блідість шкіри, ціаноз носо-губного трикутника, розширення меж серця, ослаблення I тону на верхівці серця у групі дітей, які отримували стандартну терапію в комплексі з цитохромом С. Аналіз особливостей ГІМ при тяжкому перебігу показав, що у цих дітей при вступі вислуховували дрібнопухирчаті хрипи в нижніх ділянках легень як проявлення СН. Після курсу терапії з цитохромом С аускультативна картина нормалізувалась у всіх дітей I групи раніше на відміну від дітей контрольної групи. Так, хрипи в легенях достовірно купірувалися раніше ($3,66 \pm 0,42$) у I групі в порівнянні з ($5,80 \pm 0,66$) – у контрольній групі. Розширені межі серця відновили своє нормальне положення також швидше у всіх дітей I групи ($9,52 \pm 0,64$) днів у порівнянні з ($12,71 \pm 0,82$) днів у контрольній групі. Втім ми не спостерігали вірогідних відмінностей в динаміці клінічних симптомів, що відбивають ритм серця. Так, як видно з таблиці, позитивна динаміка тахікардії спостерігалася лише на 1 день швидше в I групі в порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$), як і брадикардії ($p > 0,05$). Екстрасистолія зменшилася несуттєво в I групі в порівнянні з показниками контрольної групи ($p > 0,05$).

Слабка позитивна динаміка нормалізації ритму серця простежується і при електрокардіографічному дослідженні. Так, синусова тахікардія зменшилася на 5-7 дні у 2 (16,7%) з 12 дітей у контрольній групі і у 3 (18,8%) з 16 дітей у I групі ($p > 0,05$). Синусова брадикардія змінилася нормальним синусовим ритмом у 1 (16,7%) з 6 дітей контрольної групи ($p < 0,05$) і у 2 (28,6%) з 7 дітей I групи. Шлуночкова екстрасистолія не реєструвалася на ЕКГ у 1 (14,3%) дитини з 7 дітей I групи ($p < 0,05$), а в контрольній групі позитивної динаміки не відбулось.

Що стосується показника передсердної екстрасистолії, то в контрольній групі динаміки не було, а в I групі екстрасистолія не реєструвалася на ЕКГ до 12-14 дня у 1 (33,3%) з 3 дітей, у яких раніше вона визначалася ($p > 0,05$). Відсутність вірогідних статистичних відмінностей можливо пояс-

нюється малою вибіркою і порівняно невисокою присутністю даного патологічного стану серед обстежених дітей.

Щодо динаміки інших показників: передсерцево-шлуночкова блокада не реєструвалася - у 1 (25,0%) з 4 дітей I групи ($p > 0,05$), тоді як в контрольній групі позитивної динаміки не спостерігалось; уповільнення проходження електричного імпульсу по лівому шлуночку спостерігалось у 3 (75,0%) з 4 дітей в контрольній групі і у 2 (40,0%) з 5 дітей I групи ($p > 0,05$).

Дифузні зміни міокарда, які були присутні за результатами ЕКГ при тяжкому перебігу ГІМ до початку терапії у всіх обстежених, залишились у 4 (80,0%) з 5 дітей в контрольній групі і у 2 (33,3%) з 6 дітей - в I групі ($p < 0,05$), що при статистичному аналізі демонструє вірогідні зміни ($p < 0,05$).

Поліпшення реполяризаційних процесів міокарда при ГІМ на 5-7 дні від початку терапії відбивалося на ЕКГ наступним чином: зміщення сегмента ST нижче ізолінії спостерігалось у 10 (50,0%) з 20 пацієнтів контрольної групи і у 5 (26,3%), ($p > 0,05$) з 19 хворих дітей I групи. Інверсія зубця T зберігалася у 9 (56,3%) з 16 дітей контрольної групи і у 3 (15,0%) з 20 дітей I групи ($p > 0,05$).

При проведенні ехокардіографії були отримані наступні результати: ФВ покращилася у 8 (44,4%) з 18 дітей контрольної групи і у 10 (45,5%) із 22 дітей I групи ($p > 0,05$). Тобто суттєвої різниці щодо змін скоротливої функції міокарду не виявлено. У випадках тяжкого перебігу ГІМ у контролі суттєвих змін ФВ не наставало, в I групі позитивна динаміка задокументована у більшості (4 з 6) (66,7%) пацієнтів ($p < 0,05$).

Після п'ятиденного курсу запропонованої терапії дилатація ЛШ спостерігалася у 10 (100,0%) з 10 дітей контрольної групи і у 13 (100,0%) з 13 дітей I групи ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз гематологічних даних хворих на ГІМ показав, що ШОЕ нормалізувалася у 5 (42,7%) з 12 дітей у контрольній групі і у 5 (55,6%) з 9 дітей I групи, у яких вона була при вступі прискорена ($p < 0,05$). Рівень лейкоцитів нормалізувався у 4 (66,7%) з 6 дітей у контрольній групі і у 6

(75,0%) з 8 дітей I групи ($p < 0,05$). Показники еозинофілів та гемоглобіну відповідали нормі в гемограмі всіх дітей в обох групах до 10-го дня лікування.

Що стосується біохімічних показників активності процесу, то рівень α_2 -глобуліну знизився у 4 (30,8%) з 13 в групі дітей з ГІМ, які отримували стандартну терапію і у 7 (46,7%) з 15 в групі дітей ($p < 0,05$), які отримували комплекс з цитохромом С; показник γ -глобуліну - у 5 (31,3%) з 16 дітей у контрольній групі і у 7 (50,0%) ($p < 0,05$) із 14 дітей у I групі. Концентрація С-реактивного білку знизилася у 5 (29,4%) з 17 дітей контрольної групи в порівнянні з 10 (47,6%), ($p < 0,05$) з 21 дитини I групи, а серомукоїд - у 5 (35,7%) з 14 дітей контрольної групи по відношенню до 8 (53,3%) ($p < 0,05$) з 15 дітей I групи.

Таким чином, аналіз біохімічних показників крові після курсу запропонованого лікування явно демонструє більш швидке їх відновлення в групі дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплекс стандартної терапії з додаванням цитохрому С.

Також в цій групі в більш короткий термін мало місце купірування болювого синдрому, явищ інтоксикації, кашлю, задишки.

Динаміка клінічної картини відрізнялася швидкістю зникнення клінічних симптомів, таких як блідість шкіри, розширення меж серця, ослаблення I тону на верхівці серця, які отримували комплекс традиційної терапії і цитохрому С за рахунок зменшення запальних явищ, що підтверджувалося динамікою показників гемограми та біохімічного аналізу крові в цій групі дітей з ГІМ.

Що стосується результатів ЕКГ, то статистично вірогідних відмінностей в динаміці показників ритму серця в обох групах дітей не було.

Аналіз динаміки скарг та клінічних симптомів біохімічних показників з урахуванням ступеня тяжкості дозволив підтвердити переважання комплексної терапії з включенням препарату антигіпоксичної дії.

Таким чином, включення в комплекс стандартної терапії препарату антигіпоксичної дії підвищує терапевтичну ефективність при ГІМ у дітей.

5.2. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом які отримували комплексну терапію з включенням препарату антиоксидантної дії.

Відповідно до завдань роботи проведено порівняльний аналіз ефективності терапії дітей з ГІМ, які одержували стандартний комплекс та комплекс з додатковим включенням препарату антиоксидантної дії (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка скарг дітей з ГІМ контрольної та II групи

| Скарги | Тривалість в днях | | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|--------|
| | Контрольна група (n=21) | II група (n=22) | p |
| Поганий апетит | 5,80 ± 0,55 | 3,36 ± ,40 | < 0,05 |
| М'язовий біль | 3,52 ± 0,60 | 2,09 ± 0,43 | > 0,05 |
| Загальна слабкість | 6,52 ± 0,73 | 4,18 ± 0,56 | < 0,05 |
| Задишка | 4,71 ± 0,58 | 2,36 ± 0,44 | <0,05 |
| Кашель | 10,00 ± 1,55 | 7,22 ± 1,22 | < 0,05 |
| Стомлюваність | 6,04 ± 0,58 | 4,09 ± 0,53 | < 0,05 |
| Головний біль | 5,52 ± 0,60 | 3,04 ± 0,49 | < 0,05 |
| Підвищення температури | 8,52 ± 1,04 | 6,90 ± 0,93 | > 0,05 |
| Тяжкість в області серця | 6,14 ± 0,45 | 5,77 ± 0,41 | > 0,05 |
| Біль в області серця | 8,52 ± 0,40 | 5,54 ± 0,68 | < 0,05 |
| Серцебиття і перебої | 10,61 ± 1,27 | 11,36 ± 1,15 | > 0,05 |

З наведеної вище таблиці видно, що при комплексному лікуванні з використанням стандартної терапії з додаванням тіотриазоліна у вірогідно більш короткий термін ($p < 0,05$) було купіровано больовий синдром, явища інтоксикації, які виражалися зниженим апетитом, слабкістю, стомлюваністю, головним болем, а також ознаки НК - кашель і задишку.

Динаміка скарг на відчуття серцебиття і перебоїв у ділянці серця вірогідно не відрізнялася в групах обстежуваних дітей ($p > 0,05$).

У дітей з тяжким перебігом ГІМ у II групі (6 дітей) ознаки СН у вигляді скарг на кашель та задишку вірогідно купірувались раніше, ніж в групі контролю ($7,22 \pm 1,22$) та ($2,36 \pm 0,44$) днів порівняно з ($10,00 \pm 1,55$) та ($4,71 \pm 0,58$) відповідно ($p < 0,05$).

Відображення динаміки клінічних симптомів при ГІМ наведено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Динаміка основних клінічних симптомів у дітей з ГІМ
контрольної та II групи

| Клінічні симптоми | Тривалість в днях | | |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| | Контрольна група (n=21) | II група (n=22) | p |
| Блідість шкіри | $11,61 \pm 1,23$ | $8,45 \pm 1,03$ | $< 0,05$ |
| Ціаноз НГТ | $7,14 \pm 0,59$ | $6,04 \pm 0,50$ | $< 0,05$ |
| Розширення меж серця | $12,71 \pm 0,82$ | $9,63 \pm 0,66$ | $< 0,05$ |
| Тахікардія | $11,66 \pm 1,15$ | $9,95 \pm 1,12$ | $< 0,05$ |
| Брадикардія | $11,14 \pm 0,80$ | $9,45 \pm 0,76$ | $< 0,05$ |
| Екстрасистолія | $13,19 \pm 0,77$ | $12,90 \pm 0,86$ | $> 0,05$ |
| Ослаблення I тону на верхівці серця | $10,52 \pm 0,84$ | $8,40 \pm 0,78$ | $< 0,05$ |

Аналіз динаміки клінічної картини в обох групах показав, що такі клінічні симптоми, як блідість шкірних покривів, ціаноз НГТ, розширення меж серця, ослаблення I тону на верхівці зникали швидше в II групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії та тіотриазоліну, в порівнянні з контрольною групою. Так блідість шкіри і ціаноз НГТ зникли на 2,5 дні швидше у порівнянні з показниками в групі контролю ($p < 0,05$). Регресія розширених меж серця теж була достовірно більш швидкою в II групі майже на 3 дні

($p < 0,05$) в порівнянні з результатами в групі контролю. Звучність I тону на верхівці серця суттєво збільшувалася при додаванні антиоксидантного препарату в порівнянні з даними по контрольній групі дітей з ГІМ.

Важливо підкреслити, що на відміну від групи дітей, які отримували комплексну терапію з препаратом антигіпоксичної дії (цитохромом С), спостерігали порівняно з контролем вірогідні відмінності в динаміці клінічних симптомів, що відбивають ритм серця. Так, як видно з таблиці, позитивна динаміка тахікардії та брадикардії спостерігалася суттєво раніше в II групі в порівнянні з показниками в контрольній групі ($p < 0,05$); брадикардії - ($9,45 \pm 0,76$) дня в II групі в порівнянні з ($11,14 \pm 0,80$) днями в групі контролю ($p < 0,05$). Екстрасистолія мала тенденцію до купірування в II групі в порівнянні з контрольною групою ($p > 0,05$).

При тяжкому перебігу, після курсу терапії з препаратом антиоксидантної дії (тіотриазоліном), аускультативна картина в легенях нормалізувалась у 5 (83,3%) з 6 дітей ($p < 0,05$) раніше на відміну від дітей контрольної групи. Так, хрипи в легенях достовірно купірувались раніше ($3,50 \pm 0,43$) у II групі в порівнянні з ($5,80 \pm 0,66$) – у контрольній групі ($p < 0,05$). Розширені межі серця відновили своє нормальне положення у всіх дітей швидше ($9,63 \pm 0,66$) днів у II групі у порівнянні з ($12,71 \pm 0,82$) днів контрольної групи ($p < 0,05$).

При аналізі показників ЕКГ на 5-7 дні від початку терапії отримано наступну картину. Синусова тахікардія зменшилася у 2 (16,7%) з 12 дітей у контрольній групі і у 7 (50,0%) із 14 дітей у II групі ($p < 0,05$). Синусова брадикардія змінилася нормальним синусовим ритмом у 1 (16,7%) з 6 дітей контрольної групи ($p < 0,05$) і у 4 (50,0%) з 8 дітей II групи. Шлуночкова екстрасистолія не реєструвалася на ЕКГ у 2 (33,3%) дитини з 6 дітей II групи ($p < 0,05$), а в контрольній групі позитивної динаміки не було. Що стосується показника передсерцевої екстрасистолії, то в контрольній групі динаміки не було, а в II групі екстрасистолія не реєструвалася на ЕКГ у 1 (50,0%) з 2 дітей, у яких раніше вона відзначалася.

Щодо інших показників: передсерцево-шлуночкова блокада реєструвалася у всіх дітей в обох групах. Уповільнення проходження електричного імпульсу по лівому шлуночку спостерігалось у 3 (75,0%) з 4 дітей в контрольній групі і у 3 (50,0%) з 6 дітей II групи ($p < 0,05$).

Дифузні зміни міокарда, що мали місце у всіх пацієнтів при тяжкому перебігу ГІМ, після курсу запропонованої терапії були присутні на ЕКГ у 4 (80,0%) з 5 дітей в контрольній групі і у 3 (50,0%) з 6 дітей в II групі ($p < 0,05$).

Поліпшення реполяризаційних процесів міокарда відбивалося на ЕКГ на 5-7 дні від початку терапії наступним чином: зміщення сегмента S-T нижче ізолінії спостерігалось у 10 (50,0%) з 20 пацієнтів контрольної групи і у 5 (27,8%) з 18 хворих дітей II групи ($p < 0,05$). Інверсія зубця T зберігалася у 9 (56,3%) з 16 дітей контрольної групи і у 6 (33,3%) з 18 дітей II групи ($p < 0,05$).

При проведенні ехокардіографії були отримані наступні результати: ФВ покращилася у 8 (44,4%) з 18 дітей контрольної групи та у 9 (45,0%) з 20 дітей II групи ($p < 0,05$). У випадках тяжкого перебігу ГІМ у контролі суттєвих змін ФВ не наставало, в II групі позитивна динаміка задокументована у 3 з 6 (50,0%) пацієнтів ($p < 0,05$).

На 14-й день терапії дилатація ЛШ спостерігалася у 10 (100,0%) з 10 дітей контрольної групи і у 11 (100,0%) з 11 дітей II групи.

Порівняльний аналіз гематологічних даних показав, що ШОЕ нормалізувалася у 5 (42,7%) з 12 дітей у контрольній групі і у 3 (37,5%) з 8 дітей II групи ($p > 0,05$). Рівень лейкоцитів нормалізувався у 4 (66,7%) з 6 дітей у контрольній групі і у 5 (71,4%) з 7 дітей II групи ($p > 0,05$). Рівень еозинофілів та гемоглобіну відповідали нормі в гемограмі всіх дітей в обох групах до 10-го дня лікування.

Відносно біохімічних показників крові, то рівень α_2 -глобуліну знизився у 4 (30,8%) з 13 в групі дітей, які отримували стандартну терапію і у 7 (50,0%) з 14 в групі дітей, які отримували комплекс з цитохромом С ($p < 0,05$); показник γ -глобуліну - у 5 (31,3%) з 16 дітей у контрольній групі і у 7 (46,7%) з 15 дітей у II групі ($p < 0,05$).

Концентрація С-реактивного білка знизилася у 5 (29,4%) з 17 дітей контрольної групи в порівнянні з 10 (50,0%), ($p>0,05$) з 20 дітей II групи ($p<0,05$), а серомукоїд - у 5 (35,7%) з 14 дітей контрольної групи по відношенню до 7 (50,0%) із 14 дітей II групи ($p<0,05$).

Таким чином, маркери запального процесу при ГІМ відновилися до 10-го дня лікування у домінуючої частини дітей, які отримували комплекс стандартної терапії та тіотриазоліну.

Що стосується показників ЕКГ, то була виявлена статистично вірогідна позитивна динаміка тахікардії і брадикардії на ЕКГ у II групі дітей.

Таким чином клінічні, гематологічні, біохімічні та інструментальні показники демонструють переважання терапевтичного ефекту в групі дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплекс традиційної терапії з включенням препарату антиоксидантної дії (тіотриазоліна) порівняно з традиційним комплексом.

5.3. Динаміка клініко-параклінічних показників дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували комплексну терапію з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

Аналогічним чином ми провели порівняльний аналіз динаміки клініко-параклінічних показників у III групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії з етапним включенням препаратів антигіпоксичної (цитохром С) та антиоксидантної дії (тіотриазолін), з показниками в інших групах дітей (табл. 5.5 і 5.6).

Клінічний аналіз скарг, що пред'являлись хворими, показав вірогідно більш швидку динаміку таких скарг як поганий апетит, м'язовий біль, загальна слабкість, задишка, кашель, втомлюваність, головний біль, температурна реакція, біль в ділянці серця, серцебиття та перебої в ділянці серця в I, II і III групах пацієнтів в порівнянні з контрольною групою (табл. 5.5).

Динаміка основних скарг дітей з ГІМ, які отримували різні схеми терапії.

| Скарги | Хворі діти, n = 89 | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Контрольна група, n = 21 M ± m | I група n = 23 M ± m | II група n = 22 M ± m | III група n = 23 M ± m |
| Поганий апетит | 5,80 ± 0,55 | 3,21 ± 0,40* | 3,36 ± ,40* | 3,04 ± 0,31* |
| М'язовий біль | 3,52 ± 0,60 | 2,13 ± 0,41 | 2,09 ± 0,43 | 1,91 ± 0,34* |
| Слабкість | 6,52 ± 0,73 | 4,30 ± 0,55* | 4,18 ± 0,56* | 4,00 ± 0,47* |
| Задишка | 4,71 ± 0,58 | 2,30 ± 0,43* | 2,36 ± 0,44* | 1,91 ± 0,43* |
| Кашель | 10,00 ± 1,55 | 7,21 ± 1,17* | 7,22 ± 1,22* | 5,82 ± 1,09*#\\$ |
| Втомленість | 6,04 ± 0,58 | 4,00 ± 0,52* | 4,09 ± 0,53* | 3,86 ± 0,53* |
| Головний біль | 5,52 ± 0,60 | 3,00 ± 0,47* | 3,04 ± 0,49* | 2,91 ± 0,42* |
| Підвищення температури | 8,52 ± 1,04 | 6,60 ± 0,94 | 6,90 ± 0,93 | 5,00 ± 0,61* |
| Тяжкість в області серця | 6,14 ± 0,45 | 5,82 ± 0,38 | 5,77 ± 0,41 | 5,21 ± 0,41 |
| Біль в серці | 8,52 ± 0,40 | 5,13 ± 0,67* | 5,54 ± 0,68* | 4,69 ± 0,52* |
| Серцебиття і перебої | 10,61 ± 1,27 | 11,13 ± 1,15 | 11,36 ± 1,15 | 8,30 ± 0,73*#\\$ |

Примітки: 1.* - відмінність з показниками контрольної групи $p < 0,05$

2. # - відмінність з показниками першої групи $p < 0,05$

3. \\$ - відмінність з показниками другої групи $p < 0,05$

При порівнянні хворих на ГІМ в I, II і III групах між собою за зворотною динамікою скарг на перебої в ділянці серця і серцебиття встановлено, що вона була достовірно інтенсивніше у III групі обстежуваних дітей ($p < 0,05$). Статистично значущі відмінності інших показників не були виявлені (див. табл. 5.5).

За даними аналізу динаміки клінічних показників дітей з ГІМ, було виявлено наступне: у III групі пацієнтів регресія всіх клінічних симптомів проходила значно швидше в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл. 5.6).

При порівнюванні показників щодо порушення ритму серця пацієнтів III групи спостерігалася вірогідно більш швидка динаміка таких симптомів як тахікардія, брадикардія, екстрасистолія в III групі дітей в порівнянні з контрольною, I і II групами, що відображено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Динаміка основних клінічних симптомів дітей з ГІМ в різних групах.

| | Тривалість у днях | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Контрольна група (n = 21) M ± m | I група (n = 23) M ± m | II група (n = 22) M ± m | III група (n = 23) M ± m |
| Блідість шкіри | 11,61 ± 1,23 | 8,21 ± 1,01* | 8,45 ± 1,03* | 7,91 ± 0,92* |
| Ціаноз НГТ | 7,14 ± 0,59 | 5,82 ± 0,50* | 6,04 ± 0,50* | 5,60 ± 0,46* |
| Розширення меж серця | 12,71 ± 0,82 | 9,52 ± 0,64* | 9,63 ± 0,66* | 8,00±0,58*# |
| Тахікардія | 11,66 ± 1,15 | 10,82 ± 1,06 | 9,95 ± 1,12*# | 8,08±0,66*# |
| Брадикардія | 11,14 ± 0,80 | 10,21 ± 0,76 | 9,45 ± 0,76*# | 7,52±0,47*# |
| Екстрасистолія | 13,19 ± 0,77 | 12,82 ± 0,81 | 12,90 ± 0,86 | 9,91±0,48*# |
| Ослаблення I тону на верхівці серця | 10,52 ± 0,84 | 8,30 ± 0,86* | 8,40 ± 0,78* | 7,82 ± 0,71* |

Примітки: 1. * - відмінність з показниками контрольної групи $p < 0,05$

2. # - відмінність з показниками першої групи $p < 0,05$

3. \$ - відмінність з показниками другої групи $p < 0,05$

Як видно з таблиці, тахікардія достовірно зменшилася на 3, 2 та 1 дні раніше в III групі порівняно з показниками контрольної, I та II груп відповідно ($p < 0,05$); брадикардія змінилася нормальним синусовим ритмом майже на 3 дні раніше в III групі в порівнянні з даними по контрольній, I та II групах ($p < 0,05$). Екстрасистолія зникла на 4 дні раніше в III групі у порівнянні з контрольною, та на 3 дні раніше у порівнянні з I та II групами ($p < 0,05$).

При порівнянні динаміки основних показників, що характеризують тяжкий перебіг, у 7 пацієнтів III групи простежено такі зміни: скарги на кашель

та задишку достовірно купірувались раніше ($5,82 \pm 1,09$) та ($1,91 \pm 0,43$) днів відповідно у порівнянні з контрольною, I та II групами ($p < 0,05$); нормалізація меж серця та аускультативних змін у легенях відбулася вірогідно раніше ($8,00 \pm 0,58$) та ($2,57 \pm 0,37$) днів відповідно у порівнянні з контрольною, I та II групами ($p < 0,05$).

При дослідженні ЕКГ хворих на ГІМ після курсу терапії ми отримали наступні результати: уповільнення проходження електричного імпульсу по ЛЖ зберігалось у 3 (37,5%) з 8 дітей у III групі в порівнянні з 3 (75,0%) з 4, 2 (40,0%) з 5 і 3 (50,0%) з 6 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Дифузні зміни міокарда при тяжкому перебігу ГІМ не спостерігались ні у жодного хворого у III групі в порівнянні з 4 (80,0%), 2 (33,3%) і 3 (50,0%) в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Реполізаційні процеси міокарда відновлювалися швидше в III групі дітей з ГІМ. Так, до 5-7-го дня лікування зміщення інтервалу S-T нижче ізолінії спостерігалось у 2 (9,5%) з 21 дитини в III групі порівняно з 10 (50,0%) з 20, 5 (26,3%) з 19 і 5 (27,8%) з 18 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Інверсія зубця T була відзначена у 1 (5,3%) з 19 дітей у III групі порівняно з 9 (56,3%) з 16, 3 (15,0%) з 20 і 6 (33,3%) з 18 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Показники частоти тахікардії, брадикардії і екстрасистоїї були достовірно нижче у дітей III групи. Так, на 5-7 дні терапії синусова брадикардія мала місце у 2 (33,3%) з 6 дітей у III групі порівняно з 5 (83,3%) з 6, 5 (71,4%) з 7 і 4 (50,0%) з 8 до контрольної, I та II групах відповідно ($p < 0,05$); синусова тахікардія - у 8 (47,0%) із 17 дітей у III групі порівняно з 10 (83,3%) з 12, 13 (81,3%) з 16 і 7 (50,0%) з 14 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); екстрасистоія - у 3 (60,0%) з 5 дітей в III групі в порівнянні з 6 (100,0%) з 6, 6 (85,7%) з 7 і 4 (66,7%) з 6 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами інструментального дослідження видно, що динаміка показників ЕКГ до 14-го дня вірогідно була швидшою в групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії з включенням пре-

паратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії. У цій же групі дітей вірогідно відзначалася більш висока інтенсивність відновлення серцевого ритму.

При вивченні даних ЕхоКГ після курсу запропонованої терапії були отримані наступні результати: покращення ФВ до 14-го дня лікування спостерігалось у 17 (73,9%) з 23 дітей у III групі порівняно з 8 (44,4%) з 18, 10 (45,5%) з 22 і 9 (45,0%) з 20 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

У випадках тяжкого перебігу ГІМ ФВ покращилась у 5 (71,4%) з 7 пацієнтів в порівнянні з 4 (66,7%) та 3 (50,0%) пацієнтами у I та II групах відповідно ($p < 0,05$). У контролі суттєвих змін ФВ не наставало.

Дилатація лівого шлуночка до 14-го дня терапії зберігалася у 10 (83,3%) з 12 дітей III групи, тоді як в інших групах позитивної динаміки не було.

Таким чином, з отриманих результатів обстеження дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, видно більш швидку позитивну динаміку показників ЕхоКГ у дітей III групи, які отримували комплексне лікування за допомогою стандартної медикаментозної терапії в поєднанні з антигіпоксичним і антиоксидантним препаратами.

При порівнянні показників гемограми до 10-го дня від початку лікування виявилось, що ШОЕ нормалізувалася у 6 (54,5%) з 11 дітей у III групі в порівнянні з 5 (42,7%) з 12, 4 (44,4%) з 9 і 3 (37,5%) з 8 до контрольної, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Рівень лейкоцитів нормалізувався у 6 (85,7%) з 7 дітей у III групі в порівнянні з 4 (66,7%) з 6, 6 (75,0%) з 8 та 5 (71,4%) з 7 дітей у контрольній, I та II групах відповідно ($p > 0,05$). Анемії та еозинофілії не було виявлено ні в одній з досліджуваних груп дітей.

У даному випадку також видно більш швидку позитивну динаміку ознак відновного процесу, що відбувався в організмі дітей, хворих на ГІМ, які отримували лікування за запропонованою схемою.

Біохімічний аналіз крові, проведений у всіх групах дітей з ГІМ, свідчить про те, що зниження α_2 - глобуліну мало місце у 11 (61,1%) з 18 дітей у III групі в порівнянні з 4 (30,8%) з 13, 7 (46,7%) з 15 і 7 (50,0%) з 14 в контро-

льний, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); γ -глобуліну - у 12 (63,2%) з 19 дітей у III групі порівняно з 5 (31,3%) із 16, 7 (50,0%) з 14 і 7 (46,7%) з 15 в контрольній, I та II групах відповідно ($p < 0,05$); С-реактивного білка - у 14 (63,6%) із 22 дітей у III групі порівняно з 5 (29,4%) із 17, 10 (47,6%) з 21 і 10 (50,0%) з 20 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); серомукоїд - у 12 (66,7%) з 18 дітей у III групі порівняно з 5 (35,7%) із 14, 8 (53,3%) з 15 та 7 (50,0%) з 14 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); ЛДГ у 16 (%) із 22 дітей у III групі порівняно з 6 (33,3%) із 18, 11 (50,0%) з 22 і 11 (40,7%) з 27 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$); КФК у 15 (78,9%) з 19 дітей в III групі порівняно з 5 (33,3%) з 15, 7 (%) з 13 і 8 (53,3%) з 15 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, відновлення показників біохімічного аналізу крові дітей, хворих на ГІМ, йшло швидше в III групі дітей, які отримували комплексну терапію з включенням препаратів антигіпоксантичної та антиоксидантної дії.

5.4. Динаміка показників ЕКГ і ЕхоКГ дітей з гострим інфекційним міокардитом, при різних схемах терапії.

При вступі в стаціонар у всіх дітей з діагнозом гострий інфекційний міокардит були досліджені показники ЕКГ та ЕхоКГ. Отримані показники були вихідними при подальшому порівнянні з групами пацієнтів, які отримували різні терапевтичні комплекси.

При розгляді ЕКГ у всіх обстежуваних дітей до початку терапії мало місце погіршення функції провідності серця, про що судили за тривалістю інтервалу PQ і комплексу QRS. Тривалість інтервалу PQ та комплексу QRS була подовженою до $(0,156 \pm 0,001)$ с та $(0,090 \pm 0,001)$ с відповідно.

Ступінь виразності гіпоксії оцінювався по зниженню вольтажу (амплітуда зубця R у стандартних відведеннях), зміщення сегмента ST відносно ізолінії, амплітуді і інверсії зубця T. Так, до лікування, вольтаж зубця R в II стандартному відведенні був знижений до $(0,208 \pm 0,007)$ мВ, сегмент ST в I і II стандартних відведеннях і в V5-V6 однополюсних грудних відведеннях був

нижче ізолінії. Так, в V5 грудному відведенні сегмент S-T займав положення $(-0,380 \pm 0,012)$ мВ щодо ізолінії. Зубець T на ЕКГ дітей з ГІМ до початку лікування був негативним в I і II стандартних відведеннях і в V5-V6 однополюсних грудних відведеннях. Так, в V5 зубець T мав значення $(-0,395 \pm 0,013)$ мВ. Зазначене можна трактувати як наявність патофізіологічних гіпоксичних змін.

При проведенні ЕхоКГ у дітей з ГІМ до лікування були виявлені наступні зміни: збільшення кінцевого систолічного розміру (КСР) ЛШ до (відхилення від норми $22,25 \pm 0,23\%$); кінцевого діастолічного розміру (КДР) ЛШ до (відхилення від норми $24,15 \pm 1,02\%$); збільшення кінцевого систолічного (КСО) і кінцевого діастолічного (КДО) об'ємів (відхилення від норми $23,76 \pm 0,19\%$) і (відхилення від норми $25,12 \pm 0,21\%$) відповідно; а також зниження ударного об'єму (УО) до (відхилення від норми $27,76 \pm 0,21\%$).

При аналізі динаміки показників ЕКГ обстежуваних дітей через 5-7, а потім 12-14 днів від початку лікування, спостерігалось більш інтенсивне поліпшення діагностично значимих показників в I, II і III групах дітей з ГІМ у порівнянні з контрольною групою (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка показників ЕКГ у дітей з ГІМ при різних схемах лікування

| | Після курсу терапії | | | | |
|---------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | До початку терапії n = 89 M ± m | Контрольна група n = 21 M ± m | I група, n = 23 M ± m | II група, n = 22 M ± m | III група, n = 23 M ± m |
| QRS (с) | 0,090±0,001 | 0,086±0,002 | 0,084 ± 0,002 | 0,080±0,002 | 0,079±0,002 |
| PQ (с) | 0,156±0,001 | 0,150±0,002 | 0,150 ± 0,002 | 0,150±0,002 | 0,148±0,002 |
| S-T (с) | -0,380±0,012 | -0,195±0,032 | 0,004±0,021* | -0,052±0,012*# | 0,004±0,020*# |
| T (mB) | -0,395±0,013 | -0,190±0,035 | 0,336±0,025* | 0,113±0,025*# | 0,334±0,024*# |
| R (mB) | 0,208±0,007 | 0,278±0,022 | 0,295 ± 0,020 | 0,304 ± 0,022 | 0,308±0,024 |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;

2. # - відмінності з показниками першої групи $p < 0,05$;

3. \$ - відмінності з показниками другої групи $p < 0,05$;

Так, у всіх обстежених дітей мало місце поліпшення функції провідності серця, про яку вирішували за тривалістю інтервалу PQ і комплексу QRS. Тривалість інтервалу PQ вірогідно більш значно зменшувалась на 12-14 дні у пацієнтів III до $(0,079 \pm 0,002)$ с, II до $(0,080 \pm 0,002)$ с і I до $(0,084 \pm 0,002)$ с груп у порівнянні з $(0,086 \pm 0,002)$ с в контрольній групі ($p < 0,05$). Тривалість комплексу QRS суттєво зменшувалася в III до $(0,148 \pm 0,002)$ с, II до $(0,150 \pm 0,002)$ с і I до $(0,150 \pm 0,002)$ з групах у порівнянні з $(0,150 \pm 0,002)$ с в контрольній групі ($p < 0,05$).

Зменшення ступеня виразності гіпоксії оцінювали по збільшенню вольтажу (амплітуда зубця R у стандартних відведеннях), зміщення сегмента ST відносно ізолінії, амплітуді і інверсії зубця T. На тлі проведеної терапії, на 5-7 дні вольтаж зубця R достовірно збільшувався у всіх чотирьох групах: до $(0,278 \pm 0,022)$ мВ в контрольній групі ($p < 0,05$), до $(0,295 \pm 0,020)$ мВ, $(0,304 \pm 0,022)$ мВ і до $(0,308 \pm 0,024)$ мВ в I, II і III групах відповідно ($P < 0,05$).

Сегмент S-T в V5 грудному відведенні на 5-7 дні від початку терапії реєструвався до $(0,004 \pm 0,021)$ мВ, $(-0,052 \pm 0,012)$ мВ і до $(0,004 \pm 0,020)$ мВ в I, II і III групах відповідно ($p < 0,05$), і не перевищував $\pm 0,1$ мВ, що відповідало нормальному положенню щодо ізолінії. А в контрольній групі сегмент S-T наблизився до ізолінії $(-0,195 \pm 0,032)$ мВ, але не відновив своє нормальне розташування.

Через 5-7 днів від початку терапії спостерігалася вірогідна позитивна динаміка амплітуди і розташування зубця T у всіх зазначених відведеннях, що видно на прикладі зубця T в V5 грудному відведенні. Так в I, II і III групах дітей зубець T мав значення $(0,336 \pm 0,025)$ мВ, $(0,113 \pm 0,025)$ мВ і до $(0,334 \pm 0,024)$ мВ відповідно. Тоді як в контрольній групі це значення було $(-0,190 \pm 0,035)$ мВ (див. табл. 5.7).

Таким чином, в I і III групах дітей такі показники ЕКГ, як сегмент S-T і зубці R і T, які є індикатором гіпоксії, повністю відновили своє нормальне положення через 5-7 днів від початку терапії. Тоді як в контрольній та II групах спостерігалася тільки вірогідна позитивна динаміка цих показників.

Отримані результати підтверджують необхідність корекції гіпоксії при ГІМ у дітей з метою відновлення метаболізму міокарда в більш короткі терміни.

Таблиця 5.8

Динаміка показників ЕхоКГ у дітей з ГІМ
при різних схемах лікування

| | Після курсу терапії | | | | |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | До початку терапії n = 89 M ± m | Контрольна група n = 21 M ± m | I група n = 23 M ± m | II група n = 22 M ± m | III група n = 23 M ± m |
| КСР | 31,25 ± 0,23 | 29,85 ± 0,31 | 26,82 ± 0,33* | 26,77 ± 0,34* | 26,04 ± 0,32* |
| КДР | 46,82 ± 0,29 | 44,23 ± 0,38 | 42,85 ± 0,41 | 42,86 ± 0,43 | 42,52 ± 0,33* |
| ФВ | 45,75 ± 0,16 | 50,09 ± 0,45 | 55,13 ± 0,30* | 55,18 ± 0,31* | 55,30 ± 0,30* |
| T _{ЕСЛЖ} | 6,43 ± 0,12 | 6,38 ± 0,20 | 6,30 ± 0,25 | 6,36 ± 0,25 | 6,34 ± 0,24 |
| МЖП | 6,50 ± 0,13 | 6,52 ± 0,22 | 6,39 ± 0,24 | 6,45 ± 0,26 | 6,47 ± 0,23 |
| КДО | 88,95 ± 0,32 | 78,38 ± 0,49 | 70,00 ± 0,48* | 70,09 ± 0,50* | 68,95 ± 0,48* |
| КСО | 42,20 ± 0,80 | 40,09 ± 1,41 | 30,60 ± 0,78* | 30,45 ± 0,80* | 29,52 ± 0,65* |
| УО | 36,00 ± 0,31 | 38,00 ± 0,62 | 41,82 ± 0,69* | 41,81 ± 0,72* | 40,73 ± 0,59* |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;

2. # - відмінності з показниками першої групи $p < 0,05$;

3. \$ - відмінності з показниками другої групи $p < 0,05$;

Як видно з таблиці 5.8, на тлі терапії через 2 - 3 тижні у дітей I, II і III груп мала місце вірогідна позитивна динаміка таких показників ЕхоКГ, як КСР, КСО, УО, ФВ у порівнянні з контрольною групою.

Так, КСР в I, II і III групах дітей суттєво знизився і склав $(26,82 \pm 0,33)$ мл, $(26,77 \pm 0,34)$ мл і $(26,04 \pm 0,32)$ мл відповідно, в порівнянні з $(29,85 \pm 0,31)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$).

КСВ вірогідно знизився і склав $(30,60 \pm 0,78)$ мл в I, $(30,45 \pm 0,80)$ мл в II і $(29,52 \pm 0,65)$ мл в III групах, у порівнянні з $(40,09 \pm 1,41)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$). УО, так само, збільшувався вірогідно швидше до $(41,82 \pm 0,69)$ мл в I, $(41,81 \pm 0,72)$ мл в II і $(40,73 \pm 0,59)$ мл в III групах, по порівнянню з $(38,00 \pm 0,62)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$).

ФВ значно швидше збільшувалася до $(55,13 \pm 0,30)$ в I, $(55,18 \pm 0,31)$ % в II і $(55,30 \pm 0,30)$ % в III групах, у порівнянні з $(50,09 \pm 0,45)$ % в контрольній групі ($p < 0,05$).

Що стосується КДО і КДР, то вони вірогідно зменшувалися швидше до $(68,95 \pm 0,48)$ мм і $(42,52 \pm 0,33)$ мм тільки в III групі дітей у порівнянні з $(78,38 \pm 0,49)$ мм і $(44,23 \pm 0,38)$ мм у контрольній групі ($p < 0,05$).

При аналізі отриманих результатів встановлена статистично суттєва позитивна динаміка діагностично значимих показників ЕКГ і ЕхоКГ, котрі віддзеркалюють скоротливу функцію серця та характер порушення ритму, в I, II і III групах дітей у порівнянні з контрольною групою, причому в III групі ці показники були кращі.

Таким чином, аналізуючи отримані результати клініко – інструментального дослідження та оцінюючи ефективність розглянутих схем лікування дітей, хворих на ГІМ, були виявлені більш виражені протизапальний і кардіотрофічний ефекти в III групі дітей.

Слід підкреслити, що у II та III групах дітей, де в схему лікування був включений препарат антиоксидантної дії тіотриазолін, у більш короткий термін нормалізувався ритм серця.

5.5. Динаміка показників ПОЛ і АОЗ під впливом різних схем лікування дітей з гострим інфекційним міокардитом.

При проведенні порівняльного аналізу показників перекисного окиснення ліпідів (МДА і ДК) в сироватці крові дітей з інфекційним міокардитом на 5-6 день з моменту початку лікування, які отримували стандартну терапію, було виявлено, що концентрація первинних продуктів ПОЛ змінилася в порівнянні з тими ж показниками до початку лікування, що відображено у таблиці 5.9.

Як видно з наведеної нижче таблиці, основні показники системи перекисного окиснення ліпідів при проведенні курсу лікування за допомогою

стандартної терапії знизилися, проте зміни МДА були статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Таблиця 5.9

Динаміка показників ПОЛ-АОЗ в крові у дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували стандартну терапію, $M \pm m$.

| Показник | До лікування (n = 21) | На 14-й день від початку лікування (n = 21) | p |
|-------------------|--------------------------|--|--------|
| ДК, ммоль/л | 46,52 ± 0,78 | 28,85 ± 1,39 | < 0,05 |
| МДА, мкмоль/л | 55,00 ± 1,86 | 53,14 ± 2,85 | > 0,05 |
| СОД, у.о./мл | 13,47 ± 0,16 | 9,14 ± 0,56 | < 0,05 |
| Каталаза, мкат/ л | 33,80 ± 0,96 | 35,19 ± 1,20 | > 0,05 |

При порівняльному аналізі показників антиоксидантного захисту встановлено, що в процесі лікування за допомогою базисної терапії має місце вірогідна зміна основних показників системи антиоксидантного захисту: тенденція нормалізації активності СОД (суттєво зменшилось, але не до референтних значень) - з (13,47 ± 0,16) у.о./мл до (9,14 ± 0,56) у.о./мл ($p < 0,05$), і підвищення активності каталази - з (33,80 ± 0,96) мкат/л до (35,19 ± 1,20) мкат/л ($p > 0,05$), що відображено у таблиці 5.9.

Вихідне зниження активності СОД у хворих з тяжким перебігом ГІМ зменшилось, проте не зазнало суттєвої динаміки. Збереження активності ПОЛ при недостатній активності АОЗ спричинює підтримку тканинної гіпоксії, що нашло відображення на ЕКГ - картині. Так, вольтаж зубця R оставався зниженим до (0,278 ± 0,022) мВ ($p < 0,05$), розташування зубця Т у V5 грудному відведенні було (-0,190 ± 0,035) мВ, сегмент S-T в V5 грудному відведенні реєструвався до (-0,195 ± 0,032) мВ.

Тобто, спостерігається зниження концентрації продуктів ПОЛ і поліпшення показників системи АОЗ у дітей з ГІМ на тлі стандартної терапії, хоча ці показники не досягають величин здорових дітей.

Отримані результати можна трактувати таким чином: стандартна терапія протягом 5-6 днів недостатньою мірою впливає на зниження інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та активацію АОЗ.

Виходячи з вищевикладеного, в традиційну схему лікування дітей з ГІМ був включений препарат антигіпоксанта дії цитохром С і оцінена динаміка показників ПОЛ-АОЗ в групі дітей з ГІМ, які отримували запропоновану терапію, у порівнянні з цими показниками до початку лікування.

Динаміка змін продуктів ПОЛ та показників АОЗ при проведенні запропонованої схеми лікування відображена в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Динаміка показників системи ПОЛ-АОЗ у дітей з ГІМ, які отримували комплексну терапію з включенням цитохрому С ($M \pm m$)

| Показник | До лікування (n = 23) | На 14-й день початку лікування (n = 23) | p |
|-------------------|--------------------------|--|--------|
| ДК, ммоль/л | 45,73 ± 0,81 | 15,43 ± 1,19 | < 0,05 |
| МДА, мкмоль/л | 55,47 ± 1,69 | 18,95 ± 1,25 | < 0,05 |
| СОД, у.о./мл | 13,73 ± 0,15 | 7,60 ± 0,58 | < 0,05 |
| Каталаза, мкат/ л | 33,34 ± 0,81 | 38,82 ± 0,90 | < 0,05 |

Як видно з наведеної вище таблиці, відбулося статистично вірогідне зниження показників ДК: с (45,73 ± 0,81) ммоль/л до (15,43 ± 1,19) ммоль/л ($p < 0,05$), а також МДА : с (55,47 ± 1,69) мкмоль/л до (18,95 ± 1,25) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Аналогічними змінами охарактеризувалися показники активності системи антиоксидантного захисту - супероксиддисмутаза і каталаза (табл. 5.10).

Як видно з таблиці 5.10, на 14-й день з моменту початку запропонованої нами комплексної схеми лікування дітей, хворих на ГІМ, з додаванням препарату антигіпоксичного впливу цитохрому С спостерігалася нормалізація активності СОД: з (13,73 ± 0,15) у.о./мл до (7,60 ± 0,58) у.о./мл ($p < 0,05$) і підвищення каталази: с (33,34 ± 0,81) мкат/л до (38,82 ± 0,90) мкат/л ($p < 0,05$).

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок про те, що в групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії в поєднанні з цитохромом С, мало місце статистично вірогідне поліпшення показників ПОЛ і АОЗ, хоча ці показники не досягли меж норми здорових дітей.

Зазначене можливо пояснити позитивним впливом цитохрому С на тканинні процеси дихального ланцюга.

Друга група дітей з ГІМ отримувала комплекс стандартної терапії та антиоксидантного препарату (тіотріазолін), який здатен активувати АОС і гальмувати процеси окиснення ліпідів [21].

Результати порівняння динаміки показників систем ПОЛ-АОЗ знайшли своє відображення в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Динаміка показників системи ПОЛ-АОЗ у дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії з антиоксидантом тіотріазоліном ($M \pm m$)

| Показник | До лікування (n = 22) | На 14-й день від початку лікування (n = 22) | p |
|------------------|--------------------------|--|---------|
| ДК, ммоль/л | 46,36 ± 0,76 | 15,36 ± 1,24 | < 0,05 |
| МДА, мкмоль/л | 56,13 ± 1,22 | 18,63 ± 1,27 | < 0,001 |
| СОД, у.о./мл | 13,54 ± 0,27 | 7,50 ± 0,58 | < 0,05 |
| Каталаза, мкат/л | 35,27 ± 0,92 | 38,90 ± 0,91 | < 0,05 |

Як видно з таблиці 5.11, показник ДК у дітей, хворих на ГІМ, вірогідно ($p < 0,05$) знизився до (15,36 ± 1,24) ммоль/л; показник МДА також вірогідно ($p < 0,05$) знизився до (18,63 ± 1,27) мкмоль/л.

Щодо показників системи АОЗ, спостерігалися подібні зміни після курсу терапії. Так, показник активності СОД вірогідно ($p < 0,05$) знизився до (7,50 ± 0,58) у.о./мл. Також суттєво ($p < 0,05$) підвищився рівень каталази до (38,90 ± 0,91) мкат/л.

Таким чином, показники ПОЛ-АОЗ у групі дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії і тіотріазоліна, покращились, але не досягли меж норми здорових дітей.

Спираючись на отримані результати, було оцінено комплексну вплив препаратів антигічоксичної та антиоксидантної дії на процеси перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидантної системи у третій групі хворих на ГІМ дітей.

Результати порівняння динаміки показників систем ПОЛ-АОЗ у третій групі дітей з ГІМ, які отримували стандартну терапію в комплексі з цитохромом С і тіотріазоліном, знайшли своє відображення на рис. 5.1.

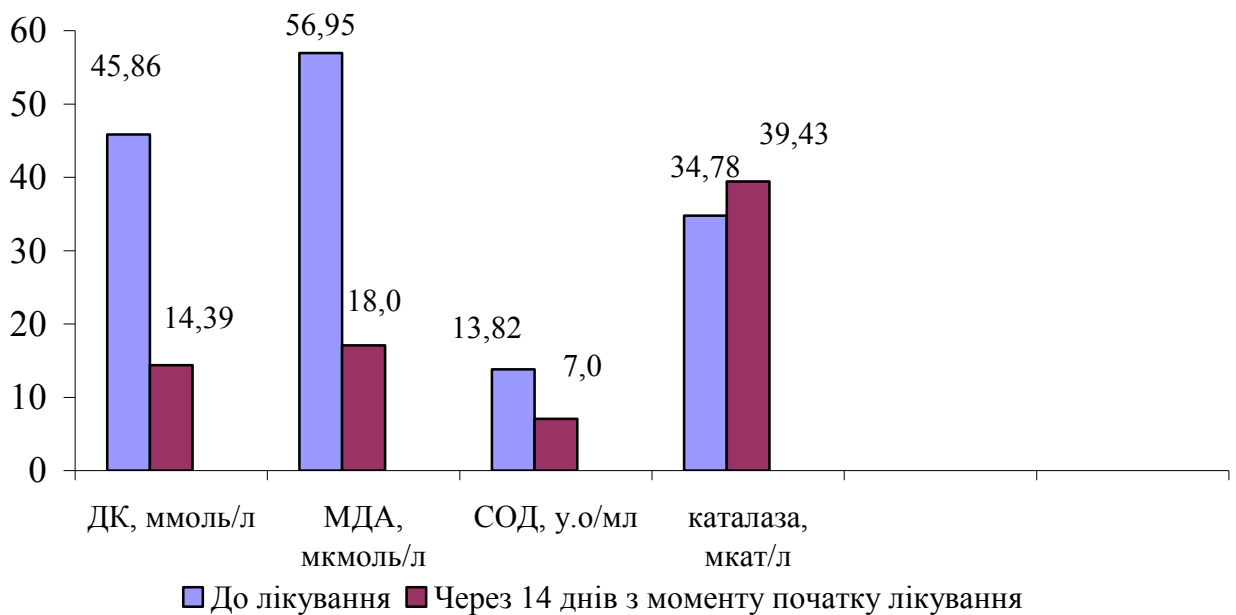


Рис. 5.1. Динаміка показників систем ПОЛ-АОЗ у дітей з ГІМ, які отримували комплекс стандартної терапії, цитохрому С і тіотріазоліну.

Як видно з рисунка 5.1, показник ДК вірогідно ($p < 0,05$) знизився з ($45,86 \pm 0,84$) ммоль/л до ($14,39 \pm 0,84$) ммоль/л: показник МДА також суттєво ($P < 0,05$) знизився з ($56,95 \pm 1,81$) мкмоль/л до ($17,08 \pm 1,24$) мкмоль/л.

Показник СОД вірогідно ($p < 0,05$) знизився з ($13,82 \pm 0,21$) у.о./мл до ($7,04 \pm 0,48$) у.о./мл. Також вірогідно ($p < 0,05$) підвищився рівень каталази: с ($34,78 \pm 1,05$) мкат/л до ($39,43 \pm 0,86$) мкат/л.

Таким чином, всі показники ПОЛ та системи АОЗ в групі дітей з гострим інфекційним міокардитом, які отримували запропонований комплекс лікування (стандартна терапія в поєднанні з цитохромом С і тіотріазоліном), досягали меж норми здорових дітей.

Проводячи порівняльний аналіз показників інтенсивності ПОЛ та активності АОЗ у всіх групах дітей до початку лікування і на 5-6 день від моменту початку терапії в залежності від запропонованих схем лікування, можна говорити про вірогідне зниження даних показників в I, II і III групах дітей з гострим інфекційним міокардитом. Причому у III групі дітей ці показники добігали межі фізіологічної норми (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Порівняльна характеристика показників ПОЛ-АОЗ у дітей з ГІМ при різних схемах лікування, $M \pm m$

| Показник | Контрольна група, (n=21) | I група, (n=23) | II група, (n=22) | III група, (n=23) |
|------------------|--------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| ДК, ммоль/л | 28,85 ± 1,39 | 15,43 ± 1,19* | 15,36 ± 1,24* | 14,39 ± 0,84* |
| МДА, ммоль/л | 53,14 ± 2,85 | 18,95 ± 1,25* | 18,63 ± 1,27* | 17,08 ± 1,24* |
| СОД, у.о./мл | 9,14 ± 0,56 | 7,60 ± 0,58* | 7,50 ± 0,58* | 7,04 ± 0,48* |
| Каталаза, мкат/л | 35,19 ± 1,20 | 38,82 ± 0,90* | 38,90 ± 0,91* | 39,43 ± 0,86* |

Примітка: * - відмінності з показниками контрольної групи, $p < 0,05$.

У процесі роботи проведено аналіз показників системи ПОЛ-АОЗ окремо при тяжкому перебігу (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Показники ПОЛ-АОЗ при різних схемах лікування у дітей з тяжким перебігом ГІМ, $M \pm m$

| | Хворі діти (n=24) | | | |
|------------------|--------------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| | Контрольна група (n = 5) | I група, n = 6 | II група, n = 6 | III група, n = 7 |
| ДК, ммоль/л | 35,00 ± 1,04 | 23,33 ± 1,70* | 23,33 ± 1,70* | 19,71 ± 1,75*#\\$ |
| МДА, мкмоль/л | 63,80 ± 2,69 | 26,66 ± 0,49* | 26,66 ± 0,49* | 24,85 ± 1,03* |
| СОД, у.о./мл | 11,60 ± 0,24 | 11,16 ± 0,16 | 11,16 ± 0,17 | 10,00 ± 0,48 |
| Каталаза, мкат/л | 27,80 ± 1,85 | 34,16 ± 0,60* | 34,00 ± 0,57* | 34,42 ± 0,57* |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;

2. # - відмінності з показниками I групи $p < 0,05$;

3. \$ - відмінності з показниками II групи $p < 0,05$.

Як демонструє таблиця 5.13, найбільш суттєва динаміка показників має місце в III групі пацієнтів з ГІМ, що свідчить на користь комплексу терапії з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

5.6. Динаміка показників кислотно-лужного стану крові у дітей з гострим інфекційним міокардитом під впливом різних схем лікування.

Відповідно до завдань роботи вивчалися показники парціального тиску газів крові, кислотно-лужного стану в групі дітей з ГІМ до початку терапії, а також в динаміці - через 4-5 днів від початку терапії залежно від запропонованих схем лікування.

Порівняльна характеристика показників парціального тиску кисню і вуглекислого газу у дітей з ГІМ у динаміці на фоні стандартної терапії знайшла своє відображення в таблиці 5.14.

Аналіз показників PO_2 в даній групі дітей говорить про вірогідне підвищення показників парціального тиску O_2 в крові, що констатує зменшення гіпоксичних процесів. Так, рівень PO_2 на 5-й день від початку проведення стандартної терапії вірогідно ($p < 0,05$) підвищився з $(73,61 \pm 1,74)$ мм рт.ст. до $(78,19 \pm 1,58)$ мм рт.ст.

Стосовно кислотно-лужного стану видно, що також вірогідно підвищується і рівень PCO_2 : з $(29,57 \pm 0,67)$ мм рт.ст. до $(29,71 \pm 0,82)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), та зменшується рівень ВЕ з $(-8,58 \pm 0,11)$ мм рт.ст. до $(-6,62 \pm 0,25)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Незважаючи на те, що має місце статистично вірогідне підвищення показників парціального тиску газів крові на тлі стандартної терапії, дані показники не відновлювалися до меж фізіологічної норми, що свідчить про недостатню ефективність корекції гіпоксичного метаболізму при проведенні стандартної терапії.

З метою зменшення ступеня циркуляторної ішемічної гіпоксії та метаболічного ацидозу у дітей з ГІМ в стандартну терапію був включений цито-

хром С з подальшим вивченням динаміки показників PO_2 , PCO_2 і ВЕ в цій групі дітей (табл. 5.14).

Як видно з таблиці 5.13, у I групі дітей показник PO_2 вірогідно ($p < 0,05$) збільшувався з $(72,91 \pm 1,69)$ мм рт.ст. до $(82,65 \pm 1,41)$ мм рт.ст., хоча і не досяг меж фізіологічної норми. Показник парціального тиску вуглекислого газу вірогідно підвищувався з $(29,95 \pm 0,47)$ мм рт.ст. до $(32,26 \pm 0,70)$ мм рт.ст., а рівень ВЕ зменшувався з $(-8,58 \pm 0,11)$ мм рт.ст. до $(-3,64 \pm 0,28)$ ммоль/л ($p < 0,05$), але теж не добігав меж норми здорових дітей.

При вивченні показників парціального тиску газів крові і ВЕ у другій групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії та тіотриазоліна, було виявлено наступне: рівень PO_2 на 5-й день з моменту отримання вищевказаного комплексу лікування значно підвищувався: з $(73,45 \pm 1,77)$ мм рт.ст. до $(82,13 \pm 1,52)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). При дослідженні показника PCO_2 , парціальний тиск вуглекислого газу вірогідно підвищився з $(31,18 \pm 0,59)$ мм рт.ст. до $(31,95 \pm 0,70)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Рівень ВЕ суттєво зменшився з $(-8,58 \pm 0,11)$ мм рт.ст. до $(-5,56 \pm 0,21)$ ммоль/л, що знайшло відображує позитивні зсуви щодо метаболічного ацидозу.

Вивчаючи показники парціального тиску газів крові в третій групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії, цитохрому С і тіотриазоліну, виявили наступне: рівень PO_2 на 5-й день з моменту отримання вищевказаного комплексу лікування вірогідно підвищувався: з $(72,43 \pm 1,55)$ мм рт.ст. до $(86,69 \pm 1,46)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) і сягав показників фізіологічної норми. Така ж позитивна динаміка спостерігалася при дослідженні кислотно – лужного стану. Так, парціальний тиск вуглекислого газу вірогідно підвищився з $(29,65 \pm 0,73)$ мм рт.ст. до $(34,21 \pm 0,49)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) і також досяг меж фізіологічної норми. Суттєво зменшився рівень ВЕ з $(-8,58 \pm 0,11)$ мм рт.ст. до $(-2,31 \pm 0,17)$ ммоль/л (таблиця 5.14).

Таблиця 5.14

Порівняльна характеристика показників парціального тиску газів крові та ВЕ у дітей з ГІМ при різних схемах лікування, $M \pm m$

| Показник | Досліджувані групи | | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| | Контрольна група (n=21) | I група (n=23) | II група (n=22) | III група (n=23) |
| PO ₂ , Мм рт.ст | 78,19 ± 1,58 | 82,65 ± 1,41* | 82,13 ± 1,52* | 86,69 ± 1,46*#\\$ |
| PCO ₂ , Мм рт.ст | 29,71 ± 0,82 | 32,26 ± 0,70* | 31,95 ± 0,70* | 34,21 ± 0,49*#\\$ |
| BE, ммоль/л | -6,62 ± 0,25 | -3,64 ± 0,28* | -5,56 ± 0,21*# | -2,31 ± 0,17*#\\$ |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;
 2. # - відмінності з показниками першої групи $p < 0,05$;
 3. \\$ - відмінності з показниками другої групи $p < 0,05$.

Водночас на тлі запропонованої схеми лікування з включенням в стандартну терапію антигіпоксантичного препарату (цитохром С) і антиоксидантного препарату (тіотриазолін) на 5-6 день від початку лікування активно знижується ступінь оксидативного стресу і відновлюється кислотно-лужна рівновага, що можливо обумовлено купіруванням тканинної гіпоксії завдяки зниженню активності ПОЛ.

Визначення особливостей динаміки показників PO₂ та кислотно-лужного стану при тяжкому перебігу ГІМ у дітей показало аналогічну позитивну динаміку (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Порівняльна характеристика показників PO₂ та кислотно-лужного стану у дітей з тяжким перебігом ГІМ при різних схемах лікування, $M \pm m$

| | Хворі (n = 24) | | | |
|-----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| | Контрольна група, n = 5 | I група, n = 6 | II група, n = 6 | III група, n = 7 |
| PO ₂ , мм рт.ст | 71,80 ± 0,49 | 74,00 ± 0,26 | 74,13 ± 0,25 | 76,42 ± 1,95*#\\$ |
| PCO ₂ , мм рт.ст | 35,66 ± 0,49 | 34,16 ± 0,33 | 33,40 ± 0,24 | 31,57 ± 0,97 |
| BE, ммоль/л | -7,60 ± 0,50 | -5,00 ± 0,51* | -6,00 ± 0,57*# | -2,42 ± 0,29*#\\$ |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;
 2. # - відмінності з показниками I групи $p < 0,05$;
 3. \\$ - відмінності з показниками II групи $p < 0,05$.

Як демонструє таблиця, суттєвіші зміни характерні для III групи пацієнтів, де корекція гіпоксичних процесів, метаболічного ацидозу наставала раніше.

Порівняльний аналіз основних параметрів гомеостазу організму дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, показує їх зміну в залежності від обраного методу лікування, причому найбільш позитивні зрушення відзначені при проведенні курсу терапії з включенням у стандартну схему препаратів антигіпоксичної (цитохром С) і антиоксидантної дії (тіотриазолін). У даному випадку спостерігається вірогідне зниження показників перекисного окиснення ліпідів (ДК і МДА), нормалізація активності системи антиоксидантного захисту (СОД і каталази), а також вірогідне підвищення парціального тиску кисню і корекція кислотно-лужного стану хворих дітей (табл. 5.13).

Таким чином, проведені дослідження при гострому інфекційному міокардиті у дітей говорять про те, що оксидативний стрес і гіпоксія повністю купірувались до 5-6 дня лікування лише в групі дітей, які отримували терапію в комплексі з препаратами антигіпоксичної і антиоксидантної дії (що пояснюється результатами впливу на різні ланки патогенезу ГІМ). Позитивні зміни показників лабораторних та інструментальних досліджень, що відображують головні фізіологічні процеси при ГІМ, сприяли настанню позитивної клінічної динаміки.

5.7. Статистична оцінка ефективності проведеної терапії дітей з ГІМ.

Ефективність проведеної терапії в чотирьох групах хворих оцінювали по результатам рандомізованих контрольованих досліджень, за допомогою показників зниження абсолютного (ЗАР) і відносного ризику (ЗВР), відношення шансів (ВШ), та показника кількості хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення позитивного результату в одного хворого (КХІР), з визначенням 95% довірчих інтервалів (ДІ), що наведено в таблицях 5.16-5.19.

Оцінка ефективності терапії по динаміці редукування клінічних симптомів у контрольній групі дітей.

| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|--|------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Блідість шкіри* | 0,42 (0,16 – 0,67) | 53 (17 – 73) | 0,15 (0,04 – 0,57) | 2 (1 – 6) |
| Цианоз НГТ | 0,04 (-0,20 – 0,28) | 17 (-169 – 75) | 0,78 (0,17 – 3,48) | 20 (3 – ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч | 0,14 (-0,15 – 0,43) | 27 (-45 – 63) | 0,56 (0,16 – 1,93) | 7 (2 – ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч та праворуч | 0,00 (-0,20 – 0,20) | 0,00 (-348 – 78) | 1,00 (0,17 – 5,71) | ∞ (5 – ∞) |
| Тахікардія | 0,25 (0,05 – 0,53) | 36 (-15 – 65) | 0,37 (0,10 – 1,30) | 4 (2 – ∞) |
| Брадикардія | 0,00 (-0,23 – 0,23) | 0,00 (-249 – 71) | 1,00 (0,21 – 4,67) | ∞ (3 – ∞) |
| Екстрасистолія | 0,13 (-0,14 – 0,42) | 33 (-56 – 72) | 0,53 (0,14 – 1,94) | 7 (2 – ∞) |
| Ослаблення тонів | 0,28 (0,01 – 0,55) | 35 (-3 – 59) | 0,27 (0,06 – 1,06) | 4 (2 – 160) |
| Зниження апетиту | 0,09 (-0,16 – 0,34) | 32 (-108 – 78) | 0,60 (0,14 – 2,56) | 11 (3 – ∞) |
| Слабкість | 0,09 (-0,16 – 0,34) | 32 (-108 – 78) | 0,60 (0,14 – 2,56) | 11 (3 – ∞) |
| Підвищена втомлюваність | 0,29 (0,01 – 0,57) | 41 (-5 – 67) | 0,29 (0,08 – 1,06) | 3 (2 – 308) |
| Головний біль | 0,19 (-0,10 – 0,48) | 37 (-32 – 70) | 0,45 (0,13 – 1,58) | 5 (2 – ∞) |
| Біль в ділянці серця* | 0,34 (0,06 – 0,61) | 45 (4 – 68) | 0,22 (0,06 – 0,85) | 3 (2 – 16) |
| Задишка | 0,05 (-0,14 – 0,24) | 36 (-261 – 89) | 0,60 (0,08 – 4,21) | 20 (4 – ∞) |
| Серцебиття і перебої | 0,04 (-0,17 – 0,27) | 26 (-193 – 81) | 0,69 (0,13 – 3,57) | 20 (4 – ∞) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$.

Як демонструє таблиця 5.16 вірогідні зміни в контрольній групі стосувались таких симптомів, як блідість шкіри та біль в ділянці серця.

Таблиця 5.17

Оцінка ефективності терапії по динаміці редукування клінічних симптомів у першій групі дітей.

| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|--|-----------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Блідість шкіри* | 0,61 (0,38 – 0,83) | 67 (38 – 83) | 0,04 (0,01 – 0,22) | 2 (1 - 3) |
| Цианоз НГТ | 0,06 (-0,14– 0,28) | 33 (-141 – 82) | 0,61 (0,13 – 2,87) | 14 (3 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч | 0,22 (-0,05– 0,49) | 42 (-21 – 72) | 0,39 (0,11 – 1,32) | 5 (2 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч та праворуч | 0,00 (-0,16– 0,16) | 0,00 (-558 – 85) | 1,00 (0,12 – 7,85) | ∞ (6 – ∞) |
| Тахікардія | 0,22 (-0,06– 0,50) | 39 (-19 – 69) | 0,40 (0,12 – 1,33) | 5 (2 - ∞) |
| Брадикардія | 0,09 (-0,14– 0,32) | 35 (-104 – 79) | 0,58 (0,13 – 2,44) | 11 (3 - ∞) |
| Екстрасистолія | 0,05 (-0,19– 0,29) | 19 (-131 – 72) | 0,75 (0,19 – 2,97) | 20 (3 - ∞) |
| Ослаблення тонів | 0,25 (-0,01– 0,53) | 38 (-7 – 64) | 0,33 (0,10 – 1,13) | 4 (2 - ∞) |
| Зниження апетиту | 0,13 (-0,09– 0,35) | 50 (-77 – 86) | 0,42 (0,09 – 1,96) | 8 (3 - ∞) |
| Слабкість | 0,09 (-0,14– 0,32) | 35 (-104 – 79) | 0,58 (0,13 – 2,44) | 11 (3 - ∞) |
| Підвищена втомлюваність* | 0,33 (0,07 – 0,60) | 47 (6 – 70) | 0,23 (0,06 – 0,82) | 3 (2 – 14) |
| Головний біль | 0,20 (-0,06– 0,48) | 45 (-25 – 76) | 0,39 (0,11 – 1,36) | 5 (2 - ∞) |
| Біль в ділянці серця* | 0,31 (0,03 – 0,58) | 48 (0 – 73) | 0,27 (0,08 – 0,93) | 3 (2 – 28) |
| Одышка | 0,00 (-0,16– 0,16) | 0,00 (-558 – 85) | 1,00 (0,12 – 7,85) | ∞ (6 – ∞) |
| Серцебиття і перебої | 0,04 (-0,16– 0,24) | 24 (-207 – 81) | 0,72 (0,14 – 3,72) | 25 (4 - ∞) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$.

З даних таблиці 5.17 видно, що суттєві позитивні зміни мали місце у I групі щодо таких симптомів, як блідість шкіри, підвищена втомлюваність та біль в ділянці серця.

Таблиця 5.18

Оцінка ефективності терапії по динаміці редукування клінічних симптомів у другій групі дітей.

| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|--|------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Блідість шкіри* | 0,54 (0,30 – 0,77) | 60 (29 – 77) | 0,06 (0,01 – 0,32) | 2 (1 - 3) |
| Цианоз НГТ | 0,09 (-0,11 – 0,29) | 50 (-148 – 90) | 0,45 (0,07 – 2,48) | 11 (3 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч | 0,09 (-0,19 – 0,37) | 23 (-74 – 65) | 0,67 (0,19 – 2,33) | 11 (3 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч та праворуч | 0,00 (-0,19 – 0,19) | 0,00 (-361 – 78) | 1,00 (0,17 – 5,79) | ∞ (5 – ∞) |
| Тахікардія | 0,22 (-0,05 – 0,51) | 37 (-16 – 65) | 0,39 (0,11 – 1,31) | 4 (2 - ∞) |
| Брадикардія | 0,09 (-0,15 – 0,33) | 33 (-106 – 78) | 0,59 (0,14 – 2,50) | 11 (3 – ∞) |
| Дыхательная аритмия | 0,00 (-0,22 – 0,22) | 0,00 (-253 – 72) | 1,00 (0,21 – 4,65) | ∞ (4 – ∞) |
| Екстрасистолія | 0,09 (-0,16 – 0,34) | 29 (-94 – 74) | 0,62 (0,16 – 2,43) | 11 (3 - ∞) |
| Ослаблення тонів | 0,22 (-0,05 – 0,51) | 37 (-16 – 65) | 0,39 (0,11 – 1,31) | 4 (2 - ∞) |
| Зниження апетиту | 0,09 (-0,13 – 0,31) | 41 (-125 – 84) | 0,52 (0,10 – 2,62) | 11 (3 - ∞) |
| Слабкість | 0,13 (-0,12 – 0,38) | 42 (-72 – 80) | 0,48 (0,11 – 2,00) | 8 (3 - ∞) |
| Підвищена втомлюваність * | 0,36 (0,08-0,63) | 50 (8 – 73) | 0,21 (0,06 – 0,78) | 3 (2 – 12) |
| Головний біль | 0,22 (-0,04- 0,50) | 46 (-21 – 76) | 0,36 (0,10 – 1,30) | 4 (2 - ∞) |
| Біль в ділянці серця* | 0,37 (0,09 – 0,64) | 54 (9 – 77) | 0,21 (0,05 – 0,75) | 3 (2 – 10) |
| Задишка | 0,04 (-0,14-0,22) | 31 (-284 – 88) | 0,66 (0,09 – 4,50) | 25 (4 – ∞) |
| Серцебиття і перебої | 0,04 (-0,14-0,22) | 31 (-284 – 88) | 0,66 (0,09 – 4,50) | 25 (4 – ∞) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$

По II групі дітей з ГІМ статистично значущі відмінності простежено відносно таких клінічних симптомів: блідість шкіри, підвищена втомлюваність та біль в ділянці серця (табл.5.18).

Таблиця 5.19

Оцінка ефективності терапії по динаміці редукування клінічних симптомів у третій групі дітей.

| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|--|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Блідість шкіри* | 0,65 (0,43 – 0,86) | 75 (45 – 88) | 0,04 (0,01 – 0,20) | 2 (1 - 2) |
| Цианоз НГТ | 0,13 (-0,04– 0,30) | 76 (-112 – 97) | 0,20 (0,01 – 2,13) | 8 (3 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч | 0,18 (-0,10– 0,46) | 35 (-31 – 67) | 0,47 (0,14 – 1,56) | 6 (2 - ∞) |
| Розширення меж серця ліворуч та праворуч | 0,05 (-0,12– 0,22) | 38 (-252 – 89) | 0,58 (0,08 – 4,03) | 20 (4 - ∞) |
| Тахікардія* | 0,44 (0,18– 0,69) | 56 (20 – 76) | 0,14 (0,03 – 0,53) | 2 (1 - 5) |
| Брадикардія | 0,07 (-0,13– 0,29) | 38 (-132 – 83) | 0,56 (0,11 – 2,71) | 13 (3 - ∞) |
| Екстрасистолія | 0,12 (-0,11– 0,37) | 43 (-70 – 81) | 0,47 (0,11 – 1,95) | 8 (3 - ∞) |
| Ослаблення тонів* | 0,44 (0,18– 0,69) | 56 (20 – 76) | 0,14 (0,03 – 0,53) | 2 (1 - 5) |
| Зниження апетиту | 0,13 (-0,04– 0,30) | 76 (-112 – 97) | 0,20 (0,01 – 2,13) | 8 (3 - ∞) |
| Слабкість* | 0,29 (0,08 – 0,50) | 87 (6 – 98) | 0,08 (0,01 – 0,78) | 3 (2 – 12) |
| Підвищена втомлюваність * | 0,56 (0,33 – 0,79) | 87 (48 – 97) | 0,05 (0,01 – 0,27) | 2 (1 – 3) |
| Головний біль* | 0,3 (0,07 – 0,53) | 78 (8 – 95) | 0,14 (0,02 – 0,79) | 3 (2 – 13) |
| Біль в ділянці серця* | 0,51 (0,27 – 0,76) | 75 (37 – 90) | 0,09 (0,02 – 0,37) | 2 (1 – 4) |
| Задишка | 0,13 (-0,04– 0,30) | 76 (-112 – 97) | 0,20 (0,01 – 2,13) | 8 (3 - ∞) |
| Серцебиття і перебої | 0,18 (-0,10-0,46) | 35 (-31 – 67) | 0,47 (0,14 – 1,56) | 6 (2 - ∞) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$

Отримані дані свідчать про те, що має місце статистично вірогідна позитивна різниця редукування клінічних симптомів у I, II, III групах дітей у порівнянні з контрольною групою. Так само має місце статистично вірогідне більш швидке редукування клінічних симптомів у III та I, а так само III і II групами, тоді як показники I та II груп не мали суттєвої різниці (табл. 5.16-5.18)

Таким чином, за динамікою клінічних ознак найбільш ефективною на підставі показників клінічної епідеміології виявилася терапія в III групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії з препаратами антигіпоксичної і антиоксидантної дії.

Оцінюючи стан системи ПОЛ-АОЗ в досліджуваних групах дітей з ГІМ, отримали такі дані: показники ЗАР і ЗВР були вірогідно вище в I-й групі дітей в порівнянні з контрольною групою, що відображено в таблиці 5.20.

Таблиця 5.20

Оцінка ефективності проведеної терапії при розрахунку ЗАР-ЗВР (95% ДІ) по динаміці показників ПОЛ-АОЗ

| Показники | Контрольна група | | I група | |
|-----------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР,% (95% ДІ) | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР,% (95% ДІ) |
| ДК | 0,10 (-0,10– 0,2) | 53 (-140 – 91) | 0,72* (0,52 – 0,91) | 88* (58 – 96) |
| МДА | 0,05 (-0,14– 0,24) | 36 (-261 – 89) | 0,59* (0,36– 0,81) | 86* (49 – 96) |
| СОД | 0,32 (0,08– 0,57) | 79 (9 – 95) | 0,55* (0,31– 0,78) | 85* (46 – 96) |
| Каталаза | 0,09 (-0,14– 0,32) | 39 (-127 – 84) | 0,33* (0,09– 0,58) | 72* (13 – 91) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$

При визначенні ВШ з'ясувалося, що показники ДК, МДА, СОД і каталази були нижчими в I групі в порівнянні з контрольною групою.

Порівняння КХПР показало статистично значущу відмінність на користь даного показника в I групі від контрольної групи (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Оцінка ефективності проведеної терапії при розрахунку ВШ і КХПР (95% ДІ) по динаміці показників ПОЛ-АОЗ

| Показники | Контрольна група | | I група | |
|-----------|-----------------------|------------------|------------------------|------------------|
| | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
| ДК | 0,42 (0,06 – 2,68) | 10 (3 - ∞) | 0,02* (0,004–0,13) | 1* (1 - 2) |
| МДА | 0,60 (0,08 – 4,21) | 20 (4 - ∞) | 0,04* (0,009–0,25) | 2* (1 - 3) |
| СОД | 0,10 (0,02 – 0,76) | 3 (2 – 12) | 0,05* (0,01 – 0,29) | 2* (1 – 3) |
| Каталаза | 0,54 (0,11 – 2,69) | 11 (3 - ∞) | 0,16* (0,03 – 0,72) | 3* (2 - 11) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$

У II групі хворих показники ЗАР і ЗВР по динаміці ПОЛ – АОЗ після проведеної терапії були вірогідно вище в порівнянні з контрольною групою. При порівнянні з показниками I групи не відмічалось суттєвої різниці по ДК (табл. 5.22).

Таблиця 5.22

Оцінка ефективності проведеної терапії при розрахунку ЗАР-ЗВР (95% ДІ) по динаміці показників ПОЛ-АОЗ

| Показники | Контрольна група | | I група | | II група | |
|---------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
| | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР,% (95% ДІ) | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР,% (95% ДІ) | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР,% (95% ДІ) |
| ДК | 0,10 (-0,10– 0,2) | 53 (-140 – 91) | 0,72* (0,52 – 0,91) | 88* (58 – 96) | 0,72* (0,51 – 0,92) | 89* (57 – 97) |
| МДА | 0,05 (-0,14– 0,24) | 36 (-261 – 89) | 0,59* (0,36– 0,81) | 86* (49 – 96) | 0,63* (0,40– 0,85) | 88* (52 – 97) |
| СОД | 0,32 (0,08– 0,57) | 79 (9 – 95) | 0,55* (0,31– 0,78) | 85* (46 – 96) | 0,59* (0,36– 0,81) | 87* (48 – 97) |
| Ката- лаза | 0,09 (-0,14– 0,32) | 39 (-127 – 84) | 0,33* (0,09– 0,58) | 72* (13 – 91) | 0,37* (0,11– 0,62) | 74* (17 – 92) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей з контрольною групою $p < 0,05$

ВШ було меншим за всіма показниками у II групі дітей в порівнянні з контрольною. При його порівнянні в I та II групах дітей спостерігалася вірогідна відмінність показників МДА, СОД і каталази. У той же час статистично вірогідної різниці показників ДК виявлено не було (табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Оцінка ефективності проведеної терапії при розрахунку ВШ (95% ДІ) по динаміці показників ПОЛ-АОЗ

| Показники | Контрольна група | I група | II група |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ДК | 0,42 (0,06 – 2,68) | 0,02 (0,004–0,13) | 0,02 (0,003–0,14) |
| МДА | 0,60 (0,08 – 4,21) | 0,04 (0,009–0,25) | 0,03 (0,006–0,21) |
| СОД | 0,10 (0,02 – 0,76) | 0,05 (0,01 – 0,29) | 0,04 (0,008–0,25) |
| Каталаза | 0,54 (0,11 – 2,69) | 0,16 (0,03 – 0,72) | 0,14 (0,03 – 0,66) |

Примітка: * - статистична значимість відмінностей $p < 0,05$

Порівнюючи КХПР у II-й та контрольній групах, можна відзначити вірогідну різницю за всіма показниками ПОЛ-АОЗ, де у II групі дітей ці показники були кращі. Порівняння II та I груп не виявило вірогідної відмінності по всіх досліджуваних показниках (табл. 5.24).

Таблиця 5.24.

Оцінка ефективності проведеної терапії при розрахунку КХПР (95% ДІ)
по динаміці показників ПОЛ-АОЗ

| Показники | Контрольна група | I група | II група |
|-----------|------------------|---------------|--------------|
| ДК | 10 (3 - ∞) | 1 (1 - 2) | 1 (1 - 2) |
| МДА | 20 (4 - ∞) | 2 (1 - 3) | 2 (1 - 2) |
| СОД | 3 (2 - 12) | 2 (1 - 3) | 2 (1 - 3) |
| Каталаза | 11 (3 - ∞) | 3 (2 - 11) | 3 (2 - 8) |

Примітка: * - статистична значимість події $p < 0,05$

При порівнянні ЗАР і ЗВР, ВШ і КХПР в III-й групі дітей з контрольною, I і II групами було виявлено вірогідну відмінність за всіма показниками ПОЛ-АОЗ (табл. 5.25).

Таблиця 5.25

Оцінка ефективності терапії по динаміці показників ПОЛ-АОЗ
в III групі дітей

| Показатели | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| ДК* | 0,82 (0,65 - 0,98) | 90 (63 - 97) | 0,01 (0,001-0,07) | 1 (1 - 2) |
| МДА* | 0,82 (0,65 - 0,98) | 90 (63 - 97) | 0,01 (0,001-0,07) | 1 (1 - 2) |
| СОД* | 0,73 (0,53- 0,92) | 89 (59 - 97) | 0,02 (0,003-0,12) | 1 (1 - 2) |
| Каталаза* | 0,42 (0,17- 0,68) | 72 (26 - 89) | 0,13 (0,03 - 0,53) | 2 (1 - 6) |

Примітка: * - статистична значимість події $p < 0,05$

Ефективність проведеної терапії хворих на ГІМ оцінювалася за динамікою показників парціального тиску газів крові та ВЕ. При цьому були отри-

мані наступні дані: існує статистично вірогідна різниця між показниками парціального тиску газів крові контрольної групи и I, II, III групами дітей. Також має місце статистично вірогідна різниця цих показників між III і I, а також III і II групами дітей. Так, динаміка PO_2 , PCO_2 та VE була вірогідно кращою в III групі дітей у порівнянні з I і II групами. При порівнянні показників I та II груп дітей між собою мала місце статистично вірогідна різниця динаміки показників - PCO_2 та VE, яка була інтенсивніше в I групі дітей, що відображено у таблицях 5.26, 5.27 та 5.28.

Таким чином, порушення кислотно-лужного стану відновлювались скоріше у I та III групах, де хворі діти отримували комплекс стандартної терапії і препарату антигіпоксичної дії.

Таблиця 5.26

Оцінка ефективності проведеної терапії по динаміці показників PO_2
у обстежених дітей

| Група обстежених дітей | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------|
| Контрольна група | 0,08 (-0,20– 0,38) | 19 (-65 – 60) | 0,69 (0,20 – 2,36) | 11 (3 – ∞) |
| I група | 0,32* (0,04– 0,59) | 49* (2 – 74) | 0,26* (0,07 – 0,89) | 3* (2 – 22) |
| II група | 0,31* (0,02– 0,59) | 46* (0 – 71) | 0,27* (0,07 – 0,96) | 3* (2 – 34) |
| III група | 0,55*# $\$$ (0,32– 0,79) | 68*# $\$$ (35 – 84) | 0,07*# $\$$ (0,01 – 0,31) | 2*# $\$$ (1 - 3) |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;

2. # - відмінності з показниками першої групи $p < 0,05$;

3. \$ - відмінності з показниками другої групи $p < 0,05$;

Оцінка ефективності проведеної терапії по динаміці показників PCO_2
у обстежених дітей

| Група обстежених дітей | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Контрольна група | 0,08 (-0,20– 0,38) | 19 (-65 – 60) | 0,69 (0,20 – 2,36) | 11 (3 – ∞) |
| I група | 0,30 (0,02– 0,57) | 48 (0 – 74) | 0,28 (0,08 – 0,97) | 3 (2 - 40) |
| II група | 0,18 (-0,10– 0,48) | 32 (-26 – 63) | 0,46 (0,13 – 1,54) | 5 (2 - ∞) |
| III група | 0,55 (0,32– 0,79) | 68 (35 – 84) | 0,07 (0,01 – 0,31) | 2 (1 - 3) |

Примітки: 1. * - відмінності з показниками контрольної групи $p < 0,05$;

2. # - відмінності з показниками першої групи $p < 0,05$;

3. \$ - відмінності з показниками другої групи $p < 0,05$;

Таблиця 5.28

Оцінка ефективності проведеної терапії по динаміці показників ВЕ
у обстежених дітей

| Група обстежених дітей | ЗАР (95% ДІ) | ЗВР % (95% ДІ) | ВШ (95% ДІ) | КХПР (95% ДІ) |
|------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Контрольна група | 0,30 (0,05– 0,54) | 45 (1 – 67) | 0,28 (0,08 – 0,92) | 3 (2 – 24) |
| I група | 0,53 (0,32– 0,78) | 82 (44 – 95) | 0,05 (0,01 – 0,30) | 2 (1 - 2) |
| II група | 0,35 (0,10– 0,64) | 72 (15 – 90) | 0,46 (0,04 – 0,72) | 3 (2 - ∞) |
| III група | 0,80 (0,62– 0,97) | 89 (62 – 97) | 0,01 (0,001 – 0,08) | 1 (1 - 2) |

Враховуючи отримані результати, найбільш ефективною статистичною моделлю показала себе III група дітей, хворих на ГІМ, яка отримувала ком-

плекс стандартної терапії з включенням препаратів антигіпоксичної і антиоксидантної дії.

З метою оцінки значущості відмінності між середніми величинами в порівнюваних групах застосовувався дисперсійний аналіз, при якому мала місце значуща відмінність тривалості клінічних симптомів в контрольній групі від інших досліджуваних груп дітей. При порівнянні I, II та III груп дітей між собою була виявлена вірогідна відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами, тоді як достовірних відмінностей більшості показників I та II груп дітей з ГІМ виявлено не було (рис. 5.2).

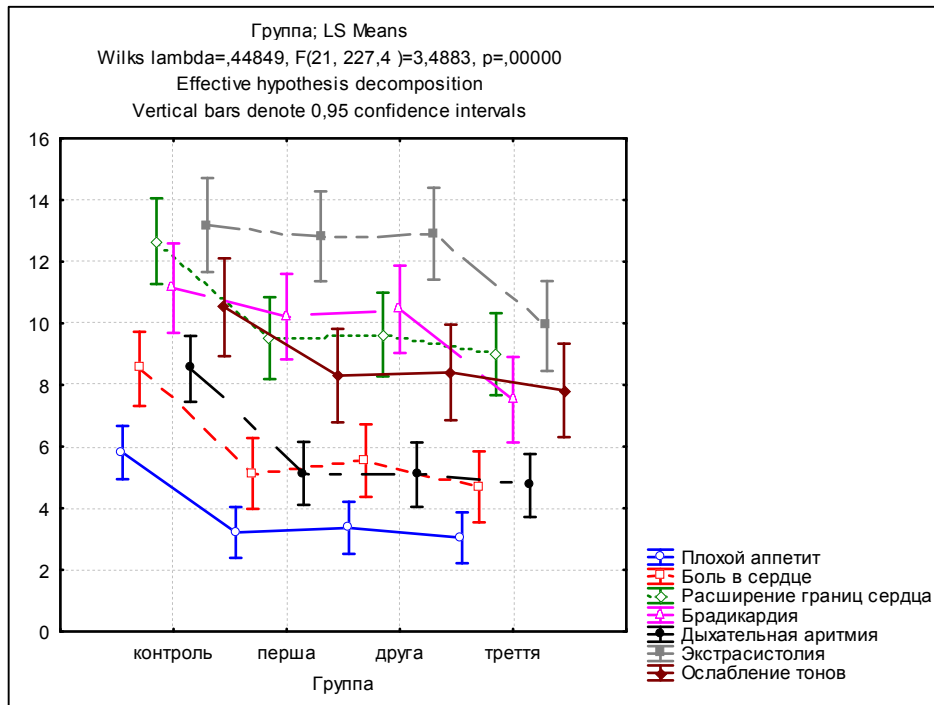


Рис. 5.2. Результати дисперсійного аналізу тривалості клінічних симптомів в різних групах досліджуваних хворих.

При дисперсійному аналізі показників ДК, МДА, СОД і каталази мала місце їх значуща відмінність в контрольній групі від інших досліджуваних груп дітей. При порівнянні даних показників у дітей I, II та III груп дітей між собою була виявлена вірогідна відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами, тоді як достовірних відміннос-

тей даних показників I та II груп дітей з ГІМ виявлено не було, що відображено на рис. 5.3.

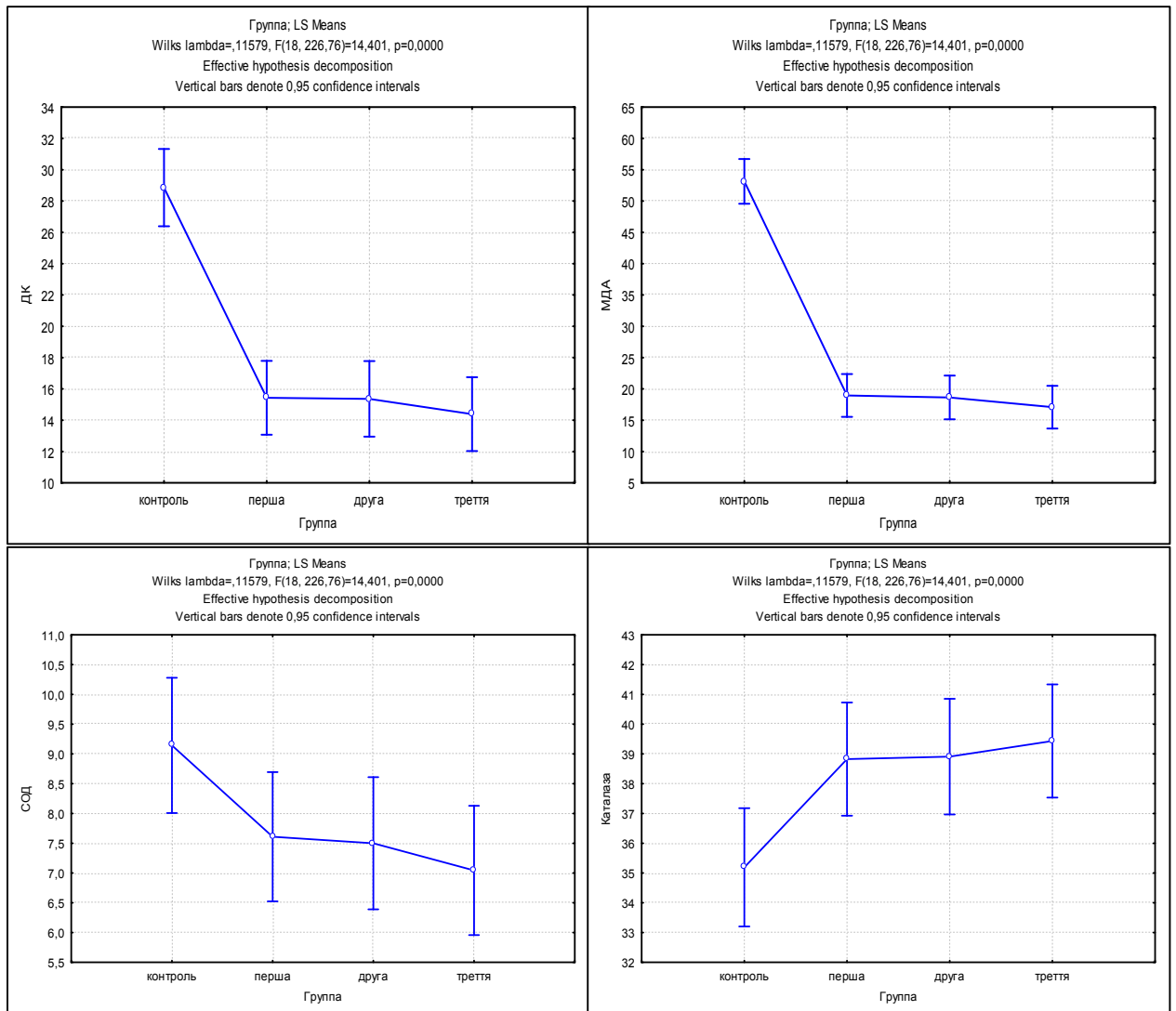


Рис. 5.3. Результати дисперсійного аналізу рівня показників ПОЛ-АОЗ в різних групах досліджуваних хворих.

Аналізуючи результати дисперсійного аналізу показників парціального тиску газів крові, визначали статистично значущі відмінності рівнів PO_2 і PCO_2 між контрольною та I, II і III групами хворих дітей. При цьому було виявлено вірогідну відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами. Парціальний тиск кисню також достовірно відрізнявся у I групі у порівнянні з II групою, тоді як достовірної відмінності показника парціального тиску вуглекислого газу у I та II групах дітей з ГІМ виявлено не було (рис. 5.4).

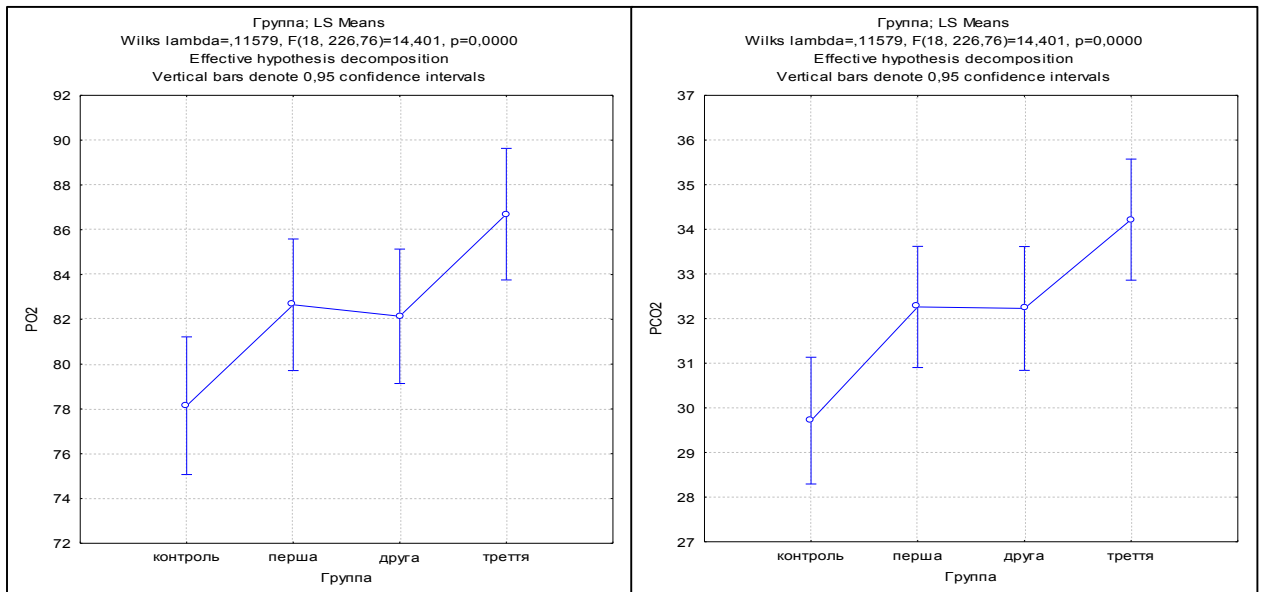


Рис. 5.4. Результати дисперсійного аналізу показників парціального тиску газів крові в різних групах досліджуваних хворих.

Аналізуючи результати дисперсійного аналізу показників ВЕ у чотирьох групах хворих на ГІМ визначали статистично значущі відмінності між усіма групами. Найбільш високі показники були у I та III групах дітей, на відміну від контрольної та II груп, що відображено на рисунку 5.5.

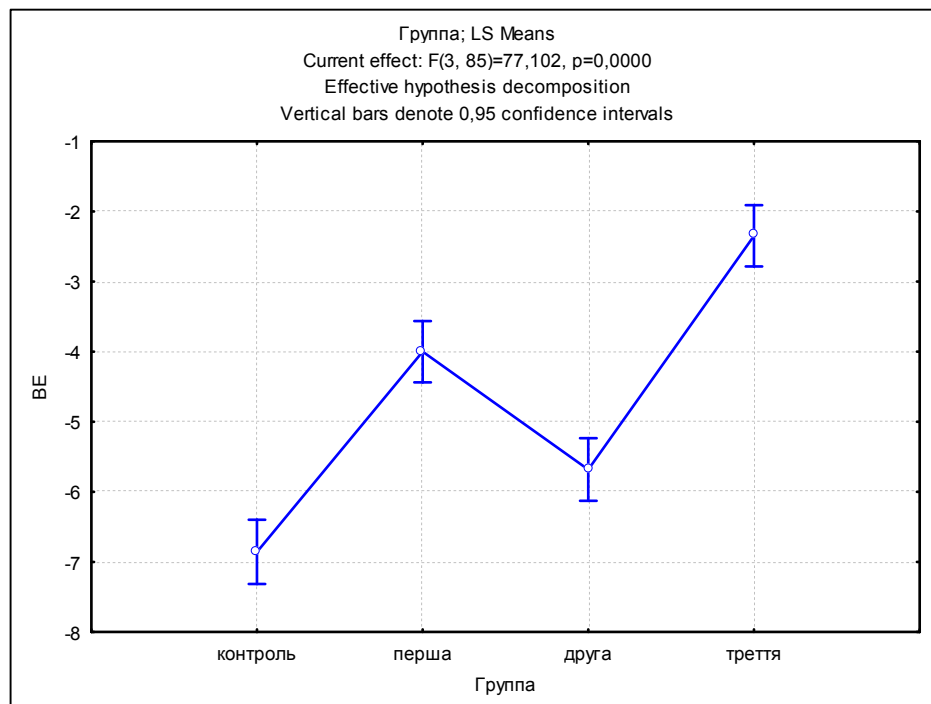


Рис. 5.5. Результати дисперсійного аналізу рівня показників ВЕ в різних групах досліджуваних хворих.

Як видно з наведених вище рисунків, за результатами дисперсійного аналізу найбільш ефективною виявилася комплексна терапія, що проводилася в III групі дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит.

Для класифікації отриманих кількісних даних застосовувався дискримінантний аналіз, при проведенні якого була виявлена вірогідна відмінність Р-рівней I, II і III груп дітей та контрольної групи. У свою чергу мала місце вірогідна відмінність Р-рівня III групи дітей, в той час як Р-рівні I і II груп між собою вірогідно не відрізнялися (табл. 5.27, рис. 5.6).

Таблиця 5.27

Дистанція між групами за результатами дискримінантного аналізу

| Р - рівень | | | | |
|------------|----------|---------|---------|---------|
| Група | Контроль | Перша | Друга | Третя |
| Контроль | | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Перша | 0,00000 | | 1,00000 | 0,04737 |
| Друга | 0,00000 | 1,00000 | | 0,03751 |
| Третя | 0,00000 | 0,04737 | 0,03751 | |

Для більш наочного уявлення щодо змін показників наводимо рис. 5.6.

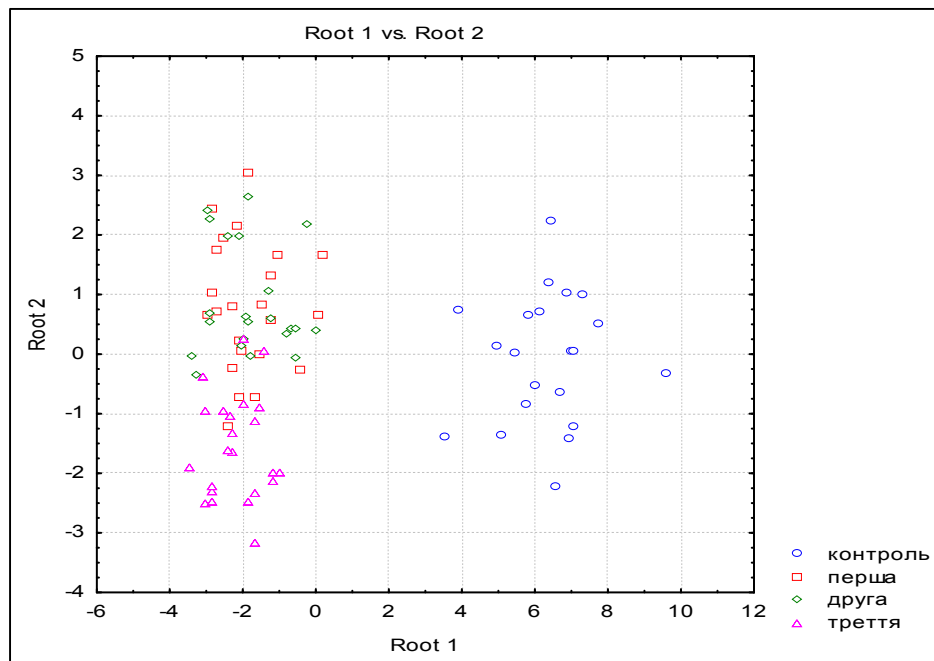


Рис. 5.6. Результат дискримінантного аналізу клініко-лабораторних показників у різних групах дітей після проведеної терапії в графічному зображенні.

Як видно з рисунку, має місце дистанція між I, II, III та контрольною групами, а також між I, II та III групами, тоді як між I та II групами її не спостерігається.

Таким чином, виконаний поглиблений аналіз ефективності проведеної комплексної терапії за допомогою різних статистичних методів показав статистично вірогідну перевагу запропонованого комплексу лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей з включенням в стандартну терапію препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

Результати проведених досліджень відображені в наступних публікаціях:

5. Федоренко О. В. Корекція гіпоксичних порушень при гострому інфекційному міокардиті у дітей при різних схемах лікування / О. В. Федоренко // Сучасна педіатрія. – 2012. – № 1 (41). – С.93–95.
6. Федоренко О. В. Корекція гіпоксично-ішемічних порушень при неревматичних кардитах у дітей / О. В. Федоренко // Актуальні питання педіатрії : VIII Всеукр. наук. –практ. конф. : тези допов. – Київ, 16-18 листопада, 2006. – С. 89.
7. Федоренко О. В. Гіпоксія та ішемія міокарда при неревматичних кардитах у дітей та їх корекція / О. В. Федоренко // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 102.
8. Федоренко О. В. Антигіпоксичне та протиішемічне лікування інфекційно-алергічних міокардитів у дітей / О. В. Федоренко, І. Л. Бабій // Педіатрія, акушерство та гінекологія : Актуальні проблеми педіатрії: матер. 12-го з'їзду педіатрів України – Київ, 12–14 жовтня 2010 р. – С. 145.
9. Федоренко О. В. Коррекция гипоксии при неревматических кардитах у детей / О. В. Федоренко, И. Л. Бабий, М. Д. Баязитова // Ребёнок и общество : проблемы здоровья развития и питания: матер. III конгр. педиатров стран СНГ – Москва, 19–20 апреля 2011 г. – С. 69.

10. Федоренко О. В. Новый подход в лечении кардитов у детей / О. В. Федоренко, И. Л. Бабий, Е. А. Калашникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 170.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання серцево-судинної системи займають одне з перших місць у структурі хвороб дитячого віку [45, 68, 69, 113, 115, 131].

Гострий інфекційний міокардит є розповсюдженою патологією серцево-судинної системи у дітей та підлітків. Його частота не має тенденції до зменшення. Своєчасну діагностику та терапію ГІМ утруднює підгострий або атипичний характер захворювання (коли міокардит залишається невиявленим) [15, 41, 44, 102]. Неадекватна попередня терапія, тяжкий клінічний перебіг захворювання пов'язані з несприятливим прогнозом: можливістю хронізації запального процесу у міокарді, розвитком органічних уражень серцево-судинної системи (як-то кардіосклероз), СН, порушенням серцевого ритму, інвалідізацією хворих.

В основі розвитку міокардитів у дітей лежать складні патогенетичні механізми, де основними факторами розвитку служать запалення і набряк тканин, порушення мікроциркуляції і шкідливий вплив вільних радикалів. Широко вивчені такі елементи патогенезу захворювання, як запалення, імунна відповідь, порушення метаболізму міокарда. Водночас недостатня увага приділяється ролі гіпоксії міокарда при даній патології. Виходячи з літературних даних останніх років саме гіпоксія міокарда слугує однією з головних причин порушення процесів утворення енергії і, оскільки вона є універсальним патофізіологічним феноменом, розвивається і при міокардиті. Порушення енергоутворення в міокарді асоціюється з ішемічним станом.

Наведене вище обумовлює доцільність поглибленого аналізу впливу гіпоксії при ГІМ у дітей, подальших пошуків інформативних методів оцінки ступеня гіпоксії, способів її корекції та удосконалення схем лікування ГІМ у дітей.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей шляхом диференційованої корекції

гіпоксично – ішемічних порушень з урахуванням особливостей кислотно – лужного стану та метаболічних змін.

Завдання дослідження:

6. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого інфекційного міокардиту у дітей на сучасному етапі.

7. Визначити прогностично несприятливі фактори перебігу ГІМ у дітей.

8. Дослідити наявність гіпоксично-ішемічних та метаболічних змін, їх взаємозв'язок при ГІМ у дітей.

9. Розробити диференційовану схему корекції гіпоксично – ішемічних порушень при ГІМ у дітей.

10. Оцінити ефективність запропонованої схеми лікування.

У досліджувану когорту були включені 89 дітей з гострим інфекційним міокардитом. Вік дітей варіював від 3 до 16 років.

Верифікація діагнозу здійснювалася на основі загальноприйнятих методів діагностики відповідно до клінічного протоколу з дитячої кардіоревматології.

Терапевтичний ефект оцінювали за даними клініко-параклінічних показників у групах обстежуваних дітей.

Лікування хворих дітей ґрунтувалося на сучасних уявленнях щодо етіопатогенезу досліджуваної патології, було комплексним з урахуванням індивідуальних особливостей дитячого організму і проводилося згідно з клінічним протоколом з дитячої кардіоревматології № 362 МОЗ України.

Залежно від схеми лікування діти були розділені на чотири групи:

– контрольна група включала 21 хворого, які отримували терапію згідно протоколу діагностики та лікування міокардиту у дітей;

– група I складалася з 23 осіб, яким поряд із стандартним лікуванням призначали препарат антигіпоксичної дії (цитохром С);

– у групі II 22 пацієнти отримували стандартне лікування в комплексі з антиоксидантним препаратом (тіотриазоліном);

– у групі III 23 дитини отримували стандартну терапію в комплексі з цитохромом С і тіотриазоліном.

Всебічне обстеження хворих включало обробку клінічних даних (вивчення скарг, анамнезу життя і хвороби, особливостей розвитку дитини, перенесених попередніх захворювань, показників об'єктивного статусу); лабораторні дослідження. Також досліджувались наступні біохімічні показники крові: гострофазові показники запалення за стандартними методиками, рівень лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази та тропоніну Т. Інтенсивність процесів пероксидації ліпідів оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів та маілонового діальдегіду. Про стан антиоксидантного захисту робили висновок за рівнем супероксиддисмутази та каталази. Кислотно-лужний стан крові вивчали за показниками парціального тиску кисню (PO_2), вуглекислого газу (PCO_2); відхилення основ. Інструментальне дослідження включало електрокардіографію, ехокардіографію та рентгенографію органів грудної клітини. Всі досліджувані показники визначали до початку терапії, а також в динаміці курсу лікування.

При аналізі показників статі та віка обстежених дітей, переважної захворюваності хлопчиків або дівчаток не відзначалося. Однак встановлено вікові відмінності щодо частоти даної патології. Так, найбільш часто міокардит розвивався в групі дітей віком від 6 до 10 років ($p < 0,05$). Отримані дані повністю збігаються з даними ряду авторів [2,4,13,15,30,44,60,66,82, 102], згідно з якими вікова своєрідність запальних змін міокарда певною мірою пов'язана і залежить від анатомо-фізіологічних особливостей серцево-судинної системи дітей (інтенсивний ріст м'язів серця та диференціація архітектоніки судин завершується до 10 – 14 років).

За ступенем важкості вирізнено 24 хворих з важким перебігом захворювання і 65 - з перебігом середньої тяжкості.

Щодо сезонності, за результатами наших досліджень пік захворюваності на ГІМ спостерігався у лютому та у листопаді, що пов'язане із сезонним спалахом ГРВІ.

Скарги, характерні для хворих на інфекційний міокардит при вступі в стаціонар, розподіляли на кардіальні та позакардіальні. Встановлено, що у обстежених хворих серед позакардіальних скарг переважали скарги на: поганий апетит - у 21 (23,5%) (95% ДІ – 15,1-32,8%), м'язовий біль - у 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%), загальну слабкість – у 51 (57,3%) (95% ДІ – 46,7-67,3%), задишку – у 15 (16,8%) (95% ДІ – 9,1-24,8%), кашель – у 34 (38,2%) (95% ДІ – 27,9-48,1%), стомлюваність – у 72 (80,9%) (95% ДІ – 72,8-89,2%), головний біль - у 42 (47,2%) (95% ДІ – 36,6-57,4%) пацієнтів. З 42 хворих дітей, які скаржилися на головний біль, у 17 (19,1%) (95% ДІ – 10,8-27,2%) визначалося підвищення температури.

Хворі діти з ГІМ пред'являли наступні кардіальні скарги: неприємні відчуття і тяжкість в ділянці серця - 25 (28,0%) (95% ДІ – 18,7-37,3%) ($p < 0,05$), біль в ділянці серця колючого характеру - 40 (44,9%) (95% ДІ – 34,7-55,3%) ($p < 0,05$) і тупий ниючий біль - 25 (28,1%) (95% ДІ – 18,7-37,3%) ($p < 0,05$). Біль, який відзначався в спокої, посилювався при фізичному навантаженні і в поодиноких випадках іррадіював за межі серця, мав місце в 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) хворих дітей. У 3 (3,4%) (95% ДІ – -0,5-6,5%) ($p < 0,05$) хворих у віковій групі 11-16 років біль у ділянці серця був єдиною скаргою. Важливо підкреслити, що 31 пацієнт (35%) (95% ДІ – 25,1-44,9%) ($p < 0,05$) обстежених дітей висловлювали скарги на серцебиття і перебої в ділянці серця.

При аналізі скарг було виявлено переважання позакардіальних скарг у групах дітей дошкільного та молодшого шкільного віку і переважання кардіальних скарг у дітей старшого віку.

При зборі анамнезу хвороби насамперед встановлювали зв'язок з гострими респіраторними вірусними захворюваннями, оскільки саме вони, за даними більшості дослідників, передують та провокують розвиток гострого інфекційного міокардиту у дітей. Виникнення і подальший розвиток ГІМ в більшості випадків (70,8%) – (95% ДІ – 61,57-80,42) був пов'язані з ГРВІ. У (18,0%) – (95% ДІ – 10,0-26,0%) ($p < 0,05$) хворих ГІМ розвинувся після пере-

несеної пневмонії, у (9,0%) – (95% ДІ – 3,0-12,0%) ($p < 0,05$) після перенесеного гострого фарингіту бактеріальної етіології.

При аналізі анамнезу життя пацієнтів з міокардитом звертали особливу увагу на обтяжену спадковість. Так, в 5 (5,6%) (95% ДІ – 1,1-10,9%) батьків мав місце перенесений раніше гострий інфекційний міокардит, інші захворювання серцево-судинної системи - у 28 (31,5%) (95% ДІ – 22,3-41,7%) батьків; алергічні захворювання, такі як atopічний дерматит, мали місце у 11 (12,4%) (95% ДІ – 5,2-18,8%) батьків. На ревматизм хворіли 8 (8,9%) (95% ДІ – 3,1-14,9%) батьків. 46 (51,7%) (95% ДІ – 41,6-62,4%) матерів обстежуваних дітей мали в анамнезі несприятливий перебіг вагітності: у 15 (16,9%) (95% ДІ – 9,2-24,8%) - токсикоз вагітних, у 22 (36,0%) (95% ДІ – 26,0-46,0%) під час II і III триместру вагітності була діагностовано гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ), у 15 (16,9%) (95% ДІ – 9,2-24,8%) - анемія, у 6 (6,7%) (95% ДІ – 1,7-12,3%) - загроза переривання вагітності. Проблеми в інтранатальному періоді (слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи, кесарів розтин) були присутні у 58 (65,2%) (95% ДІ – 55,1-74,9%) дітей, а 32 (36,0%) (95% ДІ – 26,0-46,0%) дитини протягом перших трьох років життя спостерігалися неврологом з приводу перинатального ушкодження ЦНС, що, безсумнівно, вплинуло на перебіг наступних захворювань.

Часті вірусні та інші інфекції в анамнезі дітей з ГІМ (більше 6-8 разів на рік) мали місце у 52 (58,4%) (95% ДІ – 47,7-68,3%) дітей.

Що стосується алергологічного анамнезу, то у 39 (43,8%) (95% ДІ – 33,7-54,3%) обстежених дітей визначалися наступні прояви алергії: atopічний дерматит на першому році життя – у 22 (24,7%) - (95% ДІ – 16,0-34,0%), atopічний дерматит після 1 року - у 11 (12,4%) - (95% ДІ – 5,2-18,8%) і кропив'янка та набряк Квінке - у 6 (6,7%) - (95% ДІ – 1,7-12,3%) випадків. При обстеженні дітей з гострим інфекційним міокардитом було констатовано наявність хронічних вогнищ інфекції у переважної більшості хворих - 82 (92,0%) (95% ДІ – 86,4-97,6%).

Спектр супутньої патології у обстежених дітей був представлений наступним чином: з боку ССС - аномальна хорда лівого шлуночка була виявлена у 13 (14,6%) - (95% ДІ – 7,6-22,4%), пролапс мітрального клапану I ступеня - у 3 (3,4%) - (95% ДІ – -0,5-6,5%), функціонуюче овальне вікно - у 1 дитини віком 3,5 років (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%); з боку НС - синдром вегетативної дисфункції – у 38 (42,7%) - (95% ДІ – 34,7-50,7%), синдром ліквородинамічних порушень - у 12 (13,5%) - (95% ДІ – 6,8-21,2%), церебростенічний синдром - у 4 (4,5%) - (95% ДІ – 0,5-9,5%), черепно-мозкова травма в анамнезі - у 1 (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%) пацієнта.

Супутні гастроентерологічні захворювання були представлені так: дискінезія жовчовивідних шляхів - у 20 (22,5%) - (95% ДІ – 0,9-4,9%), хронічний гастродуоденіт у 12 (13,5%) (95% ДІ – 6,8-21,2%) хронічний холецистит в стадії ремісії - у 2 (2,2%) - (95% ДІ – 0,9-4,9 %), в анамнезі лямбліоз кишечника - у 1 (1,1%) - (95% ДІ – -11-3,1%) пацієнтів, аскаридоз – у 5 (5,6%) - (95% ДІ – 1,1-10,9%) .

Об'єктивне обстеження хворих дітей (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) виявило ряд кардіальних і позакардіальних симптомів. Так, блідість шкірних покривів в 76 дітей (85,4%) (95% ДІ – 77,6-92,4%), ціаноз носогубного трикутника - у 18 (20,0%) (95% ДІ – 11,7-28,3%).

При пальпації у 61 (68,5%) (95% ДІ – 59,4-78,6%) дитини був послаблений верхівковий поштовх. В 69 (77,5%) (95% ДІ – 69,4-86,6%) випадках було виявлено розширення меж вліво, а в 11 (12,4%) (95% ДІ – 5,2-18,6%) - вліво і вправо.

При пальпації у 61 (68,5%) (95% ДІ – 59,4-78,6%) (p<0,05) дитини був послаблений верхівковий поштовх. У 69 (77,5%) (95% ДІ – 69,4-86,6%) (p<0,05) випадках було виявлено розширення меж серця ліворуч, а в 11 (12,4%) (95% ДІ – 5,2-18,6%) (p<0,05) - ліворуч і праворуч.

При аускультатії констатували приглушеність першого тону на верхівці серця у 65 (73,0%) (95% ДІ – 63,8-82,2%) (p<0,05) дітей, а у 24 (27,0%) (95% ДІ – 17,8-36,2%) (p<0,05) дітей була нормальна звучність тонів. Систо-

лічний шум на верхівці вислуховувався у 73 (82,0%) (95% ДІ – 74,0-90,0%) ($p < 0,05$) дітей, лише в положенні лежачи, і у 16 (21,9%) (95% ДІ – 13,6-30,8%) ($p < 0,05$) дітей був пов'язаний з малими аномаліями розвитку серця. Порушення серцевого ритму було представлено зміною частоти серцевих скорочень у вигляді синусової тахікардії і синусової брадикардії, визначених у 62 (69,6%) (95% ДІ – 60,5-79,5%) ($p < 0,05$) і 21 (23,6%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) випадках відповідно, та екстрасистолією - у 32 (36,0%) (95% ДІ – 26,0-46,0%) ($p < 0,05$) випадках.

У всіх дітей, хворих на ГІМ були виявлені ознаки серцевої недостатності: ІА стадія у 20 (22,5%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) дітей, ІБ стадія у 45 (50,6%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) та ІІА стадія у 24 (27%) (95% ДІ – 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

При обстеженні других систем органів були виявлені наступні зміни: вологі хрипи в легенях вислуховувались у 34 (38,2%) - (95% ДІ – 27,9-48,1%) ($p < 0,05$) хворих, збільшення печінки спостерігалось у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) пацієнтів, пастозність у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) дітей.

За даними дослідження, у дітей старшого віку в клінічній картині гострого інфекційного міокардиту при об'єктивному обстеженні переважали такі симптоми, як порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії і екстрасистолії (тобто більш виражений аритмічний варіант перебігу міокардиту). У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку був більш виражений больовий варіант перебігу міокардиту (превалювання скарг на болі в ділянці серця в клінічній картині поряд з ослабленням тонів серця і розширенням меж серця ліворуч).

Аналіз даних електрокардіограм показав наступне: відхилення електричної осі праворуч мало місце у 10 (6,7%) (95% ДІ - 1,7-12,3%) ($p < 0,05$) хворих, відхилення електричної осі серця ліворуч спостерігалось у 21 (23,6%) (95% ДІ - 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) хворого. Порушення провідної функції серця становили: блокада ніжок пучка Гіса – у 24 (27,0%) (95% ДІ - 17,8-36,2%)

($p < 0,05$) хворих (правої та лівої ніжок пучка Гіса у 10 та у 14 хворих відповідно); передсерцево - шлуночкова блокада - у 12 (13,5%) (95% ДІ - 6,8-21,2%) ($p < 0,05$) хворих II (Мобітц I) та III ступенів у 5 та 7 дітей відповідно), уповільнення проходження електричного імпульсу по лівому шлуночку - у 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) випадків, підвищення активності міокарда лівого шлуночка - у 21 (23,6%) (95% ДІ - 15,1-32,9%) ($p < 0,05$) дитини. Порухення функції автоматизму спостерігалось у вигляді синусової тахікардії - у 59 (66,3%) - (95% ДІ - 56,3-76,3%) ($p < 0,05$), синусової брадикардії - у 28 (31,5%) - (95% ДІ - 22,3-41,7%) ($p < 0,05$).

З порушень функції збудливості міокарда у дітей з ГІМ були присутні: шлуночкова екстрасистолія низької градації - у 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) хворих (лівошлуночкова та правошлуночкова у 18 та 5 пацієнтів відповідно), передсерцева екстрасистолія низької градації - у 9 (10,1%) (95% ДІ - 3,8-16,2%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

Порушення процесів реполяризації при ГІМ у групі обстежених дітей виражалося в депресії сегмента S-T нижче ізолінії більш ніж на 1 мм у відведеннях I, AVL, V5, як ознака ішемії міокарда в 78 (87,6%) (95% ДІ - 81,2-94,8%) ($p < 0,05$) випадках і інверсії зубця T у лівих грудних відведеннях у 69 (77,5%) (95% ДІ - 69,4-86,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів, що відображує гіпоксично - ішемічний механізм змін при ГІМ.

Гіпертрофію лівого передсердя визначено у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів з ГІМ, лівого шлуночка у 46 (51,7%) (95% ДІ - 41,6-62,4%), правого - у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) хворих. Зниження вольтажу комплексу QRS мало місце у 68 (76,4%) (95% ДІ - 67,1-84,9%) ($p < 0,05$) обстежених.

Проведена ехокардіографія показала, що у 83 (93,3%) (95% ДІ - 87,7-98,3%) дітей хворих на ГІМ мало місце зниження фракції викиду ($p < 0,05$). Дилатація лівого шлуночка була виявлена у 46 (51,7%) (95% ДІ - 41,6-62,4%) ($p < 0,05$), дилатація правого шлуночка - у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) та дилатація лівого передсердя визначено у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-

13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів. У 56 (62,9%) (95% ДІ - 53,0-73,0%) ($p < 0,05$) дітей мала місце гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка, як показник гіпоксично – ішемічних процесів. У 23 (25,8%) (95% ДІ - 16,9-35,1%) ($p < 0,05$) - дискінезія міжшлуночкової перетинки. Мітральна регургітація, яка сполучувалася з дилатацією лівого передсердя, спостерігалась у 7 (7,9%) (95% ДІ - 2,4-13,6%) ($p < 0,05$) пацієнтів.

Рентгенологічне обстеження дітей з ГІМ показало наступне: конфігурація тіней серця була нормальною або "аортальною" в 76 (85,4%) (95% ДІ - 77,6-92,4%) ($p < 0,05$) і 13 (14,6%) (95% ДІ - 7,6-22,4%) ($p < 0,05$) випадках відповідно. Збільшення розмірів тіні серця (кардіоторакальне відношення ($0,61 \pm 0,08$)) спостерігалось у 80 (89,9%) (95% ДІ - 83,8-96,2%) ($p < 0,05$) пацієнтів. Застійні явища у легенях мали місце у 24 (27,0%) - (95% ДІ – 17,8-36,2%) ($p < 0,05$) хворих дітей.

При проведенні ультразвукового обстеження органів брюшної порожнини дітей з ГІМ у 5 (5,6%) (95% ДІ - 1,1-10,9%) ($p < 0,05$) пацієнтів було виявлено збільшення печінки. У цих пацієнтів також були виявлені клінічні ознаки серцевої недостатності ІА ступеню.

Проведені лабораторні дослідження дітей, хворих на ГІМ, виявили такі зміни: загальний аналіз крові показав підвищення ШОЕ - у 44 (49,4%) (95% ДІ - 38,6-59,4%), лейкоцитоз у 54 (60,7%) (95% ДІ - 50,9-71,1%), збільшення вмісту еозинофілів у 3 (3,4%) (95% ДІ - -0,5-6,5%), наявність нормохромної анемії легкого ступеня у 2 (2,2%) (95% ДІ – 0,9-4,9 %) дітей.

У більшості дітей з ГІМ були незначно підвищеними: рівень α_2 -глобулінів - у 58 (65,2%) (95% ДІ - 55,1-74,9%) ($p < 0,05$), γ -глобулінів – у 64 (71,9%) (95% ДІ - 62,7-81,3%) ($p < 0,05$), С-реактивного білка - у 80 (89,9%) (95% ДІ - 83,8-96,2%) ($p < 0,05$), сіромукоїду - у 63 (70,8%) (95% ДІ - 86,6-80,4%) ($p < 0,05$) та загальної креатинфосфокінази - у 62 (69,7%) (95% ДІ - 60,5-79,5%) ($p < 0,05$) випадках.

У всіх дітей з ГІМ спостерігалось підвищення біохімічних маркерів міокардіального пошкодження: Тропініну Т ($p < 0,05$) та ЛДГ1 від загальної активності ЛДГ ($p < 0,05$).

У групі дітей з ГІМ за ступенем важкості було вирізнено 24 хворих з важким перебігом захворювання і 65 - з перебігом середньої тяжкості.

Враховуючи експериментальні та клінічні дані останніх років щодо патогенетичної ролі ПОЛ у формуванні та перебігу захворювань серцево-судинної системи, в ході роботи були вивчені показники інтенсивності ПОЛ, про що судили за концентрацією в сироватці крові проміжного продукту пероксидації ліпідів – ДК та кінцевого - МДА у дітей з гострим інфекційним міокардитом. Стан антиоксидантного захисту оцінювали шляхом вивчення активності ферментних факторів (СОД і каталази) в сироватці крові хворих дітей.

У всіх обстежених дітей при вступі до стаціонару рівень ДК і МДА був суттєво підвищеним. Аналіз АОЗ показав підвищення активності СОД за середніми показниками і зниження активності каталази.

При аналізі показників активності АОЗ залежно від тяжкості ГІМ було встановлено, що рівень СОД при тяжкому перебігу був зниженим, а при середньотяжкому - підвищеним у всіх хворих, тоді як активність каталази була пригніченою у більшості хворих дітей і при середній тяжкості перебігу ГІМ.

Таким чином, оксидативний статус характеризувався активацією ПОЛ при достатньому рівні АОЗ, а при тяжкому перебігу – поглибленням оксидативного стресу і пригніченням активності АОЗ.

Виходячи з завдань дослідження були вивчені показники парціального тиску газів крові та відхилення основ в групі дітей з ГІМ.

В гострому періоді середні показники PO_2 у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, суттєво знижені, особливо при тяжкому перебігу ГІМ, порівняно з референтними показниками, що свідчить про наявність гіпоксії. Показники PCO_2 у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, були знижені при тяжкому перебігу захворювання та на межі нижньої грани-

ці фізіологічної норми при середньотяжкому перебігу ГІМ. Показники ВЕ у дітей з ГІМ були знижені незалежно від перебігу захворювання, що свідчить про порушення кислотно-лужного стану у дітей, хворих на ГІМ.

Для уточнення патогенетичних механізмів було проведено визначення кореляційних зв'язків показників системи ПОЛ-АОЗ, PO_2 та кислотно-лужного стану обстежених дітей з ГІМ. Як свідчать результати таблиці підвищення рівня МДА поглиблює порушення КЛС: коефіцієнт кореляції демонструє зворотній зв'язок помірної сили між ДК та ВЕ ($R = -0,539$), між МДА та PCO_2 ($R = -0,418$), між МДА та ВЕ ($R = -0,589$); прямий зв'язок помірної сили між каталазою та ВЕ ($R = 0,304$), впливає на гіпоксичні параметри (зв'язок МДА та PO_2 на рівні $R = -0,324$).

Розрахунок кореляційних зв'язків показників метаболізму та ЕКГ, що характеризують ішемічні зміни міокарда підтвердив наявність зворотнього зв'язку між МДА та зубцем Т ($R = -0,534$), і МДА та інтервалом S-T ($R = -0,327$).

Аналіз скарг та даних клініко-лабораторного обстеження хворих дітей виявив найбільш часті клінічні прояви ГІМ, які в подальшому було оброблено шляхом багатофакторного аналізу з метою виявлення статистично значущих маркерів несприятливого тяжкого перебігу захворювання. Визначено 2 групи факторів: група факторів 1 характеризує основні клінічні симптоми, які обумовлюють важкість перебігу міокардиту: розширення меж серця (ФН=0,85), кашель (ФН=0,82), задишка (ФН=0,75), блідість шкіри (ФН=0,73), тахікардія (ФН=0,85), брадикардія (ФН=0,78), функціональний шум (ФН=0,78); група факторів 2 характеризує основні ЕКГ-показники, що визначають ступінь ішемії міокарда, ступінь порушення серцевого ритму і ступінь тяжкості міокардиту – глибина зубця Т (ФН=0,98), інверсія інтервалу S-T (ФН=0,98) і екстрасистолія (ФН=0,69).

Використання багатофакторного кореляційного аналізу клініко-інструментальних даних гострого інфекційного міокардиту у дітей дає можливість прогнозувати важкий перебіг захворювання.

Все вищевикладене дало передумови до вивчення впливу препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії на клінічний перебіг і зміну показників гомеостазу дитячого організму при гострих інфекційних міокардитах.

Враховуючи літературні дані щодо енергетичного метаболізму міокарда в умовах ішемії і розвитку оксидантного стресу, що грають важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинної патології в комплекс терапії включали препарати антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

Підґрунтям для призначення цитохрому С стали дані численних авторів щодо його впливу на процеси тканинної гіпоксії, нормалізації функції дихальних ферментів. Вибір у якості антиоксидантного препарату тіотриазоліну обумовили результати багатьох досліджень, які демонструють його позитивну дію на функцію системи ПОЛ-АОЗ: зниження рівня ДК, МДА, активацію факторів АОЗ.

Можна передбачати, що нормалізація процесів пероксидації ліпідів сприятиме зменшенню тканинної гіпоксії.

Ефективність запропонованих схем лікування оцінювали шляхом порівняльної характеристики клініко-параклінічних показників у всіх групах дітей.

Аналіз динаміки скарг хворих з гострим інфекційним міокардитом показав більш швидку позитивну динаміку у дітей I, II і III груп, у порівнянні з контрольною групою, що одержувала тільки загальноприйняте лікування. Клінічний аналіз скарг, що пред'являлись хворими, показав вірогідно більш швидку динаміку таких скарг як поганий апетит, м'язовий біль, загальна слабкість, задишка, кашель, втомлюваність, головний біль, температурна реакція, болі в ділянці серця, серцебиття і перебої в I, II і III групах пацієнтів в порівнянні з контрольною групою. При порівнянні I, II і III груп між собою зворотна динаміка скарг на перебої в ділянці серця і серцебиття була вірогідно інтенсивніше у III групі обстежуваних дітей. Статистично значущі відмінності інших показників не були виявлені.

За даними аналізу динаміки клінічних показників у чотирьох групах, було виявлено наступне: у I, II і III групах пацієнтів регресія клінічних симптомів проходила вірогідно швидше в порівнянні з контрольною групою. При порівнюванні показників I, II і III групи спостерігалася вірогідно більш швидка динаміка таких симптомів як тахікардія, брадикардія, екстрасистоля в III групі дітей в порівнянні з I і II групами.

При порівнянні динаміки основних показників, що характеризують тяжкий перебіг, у 7 пацієнтів III групи простежено такі зміни: скарги на кашель та задишку вірогідно купірувались раніше відповідно у порівнянні з контрольною, I та II групами ($p < 0,05$); нормалізація меж серця та аускультативних змін у легенях відбулася вірогідно раніше у порівнянні з контрольною, I та II групами ($p < 0,05$).

При дослідженні ЕКГ ми отримали наступні результати: уповільнення проходження електричного імпульсу по ЛЖ зберігалось у (37,5%) дітей у III групі в порівнянні з (75,0%), (40,0%) і (50,0%) в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Дифузні зміни міокарда мали місце у (25,0%) дітей в III групі в порівнянні з (75,0%), (50,0%) і (33,3%) в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). Реполізаційні процеси міокарда відновлювались швидше в III групі дітей. Так, до 14-го дня лікування зміщення інтервалу S-T нижче ізолінії не спостерігалось у (57,1%) дітей в III групі порівняно (50,0%), (47,4%) і (27,8%) в контрольній, I і II групах відповідно. Інверсія зубця T була відзначена у (5,3%) дітей у III групі порівняно (56,3%), (15,0%) і (33,3%) в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$). При порівнюванні показників щодо порушення ритму серця пацієнтів III групи спостерігалася вірогідно більш швидка динаміка таких симптомів як тахікардія, брадикардія, екстрасистоля в III групі дітей в порівнянні з контрольною, I і II групами. Таким чином, динаміка показників ЕКГ вірогідно була швидшою в групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії, цитохрому С і тіотриазоліну. Незважаючи на гарну позитивну динаміку перерахованих вище симптомів у I групі дітей, які отримували стандартну терапію в комплексі з цитохромом С,

не спостерігалось вірогідних відмінностей в динаміці клінічних симптомів, що відображують ритм серця. Слабка позитивна динаміка аритмії простежувалась і при електрокардіографічному дослідженні.

При вивченні даних ЕхоКГ після курсу запропонованої терапії були отримані наступні результати: покращення ФВ до 14-го дня лікування спостерігалось у 17 (73,9%) з 23 дітей у III групі порівняно з 8 (44,4%) з 18, 10 (45,5%) з 22 і 9 (45,0%) з 20 в контрольній, I і II групах відповідно ($p < 0,05$).

У випадках тяжкого перебігу ГІМ ФВ покращилась у 5 (71,4%) з 7 пацієнтів в порівнянні з 4 (66,7%) та 3 (50,0%) пацієнтами у I та II групах відповідно ($p < 0,05$). У контролі суттєвих змін ФВ не наставало. Дилатація лівого шлуночка до 14-го дня терапії зберігалася у 10 (83,3%) з 12 дітей III групи, тоді як в інших групах позитивної динаміки не було.

З отриманих результатів обстеження дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, видно більш швидку позитивну динаміку показників ЕхоКГ у дітей III групи, які отримували комплексне лікування за допомогою стандартної медикаментозної терапії в поєднанні з антигіпоксантом і антиоксидантом, проте для підтвердження виявлених тенденцій необхідне збільшення розміру вибірки.

Відновлення показників гемограми та біохімічного аналізу крові дітей, хворих ГІМ, йшло швидше в III групі дітей, які отримували комплексну (традиційна + цитохром С + тіотріазолін) терапію.

При надходженні в стаціонар були досліджені показники ЕКГ та ЕхоКГ. У всіх обстежуваних дітей мало місце погіршення функції провідності серця, про яку судили за тривалістю інтервалу PQ і комплексу QRS. Ступінь виразності гіпоксії оцінювався по зниженню вольтажу (амплітуда зубця R у стандартних відведеннях), зміщення сегмента S-T нижче ізолінії, амплітуді і інверсії зубця T.

При проведенні ультразвукової ЕхоКГ у дітей з ГІМ до лікування були виявлені наступні зміни: збільшення кінцевого систолічного розміру ЛШ; кі-

нцевого діастолічного розміру ЛШ; збільшення систолічного і діастолічного об'ємів; а також зниження ударного об'єму.

При аналізі динаміки показників електрокардіограм обстежуваних дітей після курсу лікування, спостерігалось більш інтенсивне поліпшення діагностично значимих щодо ішемії, запалення показників в I, II і III групах дітей у порівнянні з контрольною групою.

Так, у всіх обстежуваних дітей мало місце поліпшення функції провідності серця, про яку судили за тривалістю інтервалу PQ і комплексу QRS. Тривалість інтервалу PQ вірогідно швидше зменшувалася в III до $(0,079 \pm 0,002)$ с, II до $(0,080 \pm 0,002)$ с і I до $(0,084 \pm 0,002)$ групах у порівнянні з $(0,086 \pm 0,002)$ с в контрольній групі ($p < 0,05$). Тривалість комплексу QRS вірогідно швидше зменшувалася в III до $(0,148 \pm 0,002)$ с, II до $(0,150 \pm 0,002)$ с і I до $(0,150 \pm 0,002)$ з групах у порівнянні з $(0,150 \pm 0,002)$ с в контрольній групі ($p < 0,05$).

Зменшення ступеня виразності гіпоксічно-ішемічних порушень оцінювався по збільшенню вольтажу (амплітуда зубця R у стандартних відведеннях), зміщення сегмента S-T відносно ізолінії, амплітуді і інверсії зубця T. На тлі проведеної терапії, вольтаж зубця R вірогідно збільшувався у всіх чотирьох групах: до $(0,278 \pm 0,022)$ мВ в контрольній групі ($p < 0,05$), до $(0,295 \pm 0,020)$ мВ, $(0,304 \pm 0,022)$ мВ і до $(0,308 \pm 0,024)$ мВ в I, II і III групах відповідно ($p < 0,05$).

Сегмент S-T в V5 грудному відведенні реєструвався до $(0,004 \pm 0,021)$ мВ, $(-0,052 \pm 0,012)$ мВ і до $(0,004 \pm 0,020)$ мВ в I, II і III групах відповідно ($p < 0,05$), і не перевищував $\pm 0,1$ мВ, що відповідало нормальному положенню щодо ізолінії. А в контрольній групі сегмент S-T наблизився до ізолінії $(-0,195 \pm 0,032)$ мВ, але не відновив своє нормальне розташування.

Після курсу терапії спостерігалася вірогідна позитивна динаміка амплітуди і розташування зубця T у всіх зазначених відведеннях, що видно на прикладі зубця T в V5 грудному відведенні. Так в I, II і III групах дітей зубець T мав значення $(0,336 \pm 0,025)$ мВ, $(0,113 \pm 0,025)$ мВ і до $(0,334 \pm 0,024)$

мВ відповідно. Тоді як в контрольній групі це значення було $(-0,190 \pm 0,035)$ мВ.

В I і III групах дітей такі показники ЕКГ, як сегмент S-T і зубці R і T, які є індикатором гіпоксії, повністю відновили своє нормальне положення через 5-7 днів від початку терапії. Тоді як в контрольній та II групах спостерігалася тільки вірогідна позитивна динаміка цих показників. Отримані результати підтверджують необхідність корекції гіпоксії при ГІМ у дітей з метою відновлення метаболізму міокарда в більш короткі терміни.

На тлі терапії через 2 - 3 тижні у дітей I, II і III груп мала місце вірогідна позитивна динаміка таких показників ЕхоКГ, як КСР, КСО, УО, ФВ у порівнянні з контрольною групою.

Так, КСР в I, II і III групах дітей вірогідно знизився і склав $(26,82 \pm 0,33)$ мл, $(26,77 \pm 0,34)$ мл і $(26,04 \pm 0,32)$ мл відповідно, по порівняно з $(29,85 \pm 0,31)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$).

КСО вірогідно знизився і склав $(30,60 \pm 0,78)$ мл в I, $(30,45 \pm 0,80)$ мл в II і $(29,52 \pm 0,65)$ мл в III групах, у порівнянні з $(40,09 \pm 1,41)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$). УО, так само, збільшувався вірогідно швидше до $(41,82 \pm 0,69)$ мл в I, $(41,81 \pm 0,72)$ мл в II і $(40,73 \pm 0,59)$ мл в III групах, по порівнянню з $(38,00 \pm 0,62)$ мл в контрольній групі ($p < 0,05$).

ФВ значно швидше збільшувалася до $(55,13 \pm 0,30)$ в I, $(55,18 \pm 0,31)\%$ в II і $(55,30 \pm 0,30)\%$ в III групах, у порівнянні з $(50,09 \pm 0,45)\%$ в контрольній групі ($p < 0,05$).

Що стосується КДО і КДР, то вони вірогідно зменшувалися швидше до $(68,95 \pm 0,48)$ мм і $(42,52 \pm 0,33)$ мм тільки в III групі дітей у порівнянні з $(78,38 \pm 0,49)$ мм і $(44,23 \pm 0,38)$ мм у контрольній групі ($p < 0,05$).

При аналізі отриманих результатів встановлена статистично суттєва позитивна динаміка діагностично значимих показників ЕКГ і ЕхоКГ, котрі віддзеркалюють скоротливу функцію серця та характер порушення ритму, в I, II і III групах дітей у порівнянні з контрольною групою, причому в III групі ці показники були кращі.

Оцінюючи ефективність розглянутих схем лікування дітей, хворих на ГІМ, були виявлені більш виражені протизапальний і кардіотрофічний ефекти в III групі дітей.

Слід підкреслити, що у II та III групах дітей, де в схему лікування був включений антиоксидантний препарат тіотриазолін, було більш швидке відновлення ритму серця.

За умов важкого перебігу ГІМ динаміка показників ЕКГ та ЕхоКГ також була швидшою у III групі дітей в порівнянні з контрольною, I та II групами ($p < 0,05$).

Проводячи порівняльний аналіз показників інтенсивності ПОЛ та активності АОЗ у всіх групах дітей до початку лікування і на 5-6 день від моменту початку терапії в залежності від запропонованих схем лікування, можна говорити про вірогідне зниження даних показників в I, II і III групах дітей з гострим інфекційним міокардитом. Причому у III групі дітей ці показники добігали межі фізіологічної норми. При важкому перебігу захворювання найбільш суттєва динаміка показників має місце в III групі пацієнтів з ГІМ, що свідчить на користь комплексу терапії з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

Порівняльний аналіз парціального тиску газів крові дітей та показників ВЕ, хворих на ГІМ, показав його зміну в залежності від обраного методу лікування.

На тлі запропонованої схеми лікування з включенням в стандартну терапію антигіпоксичного препарату (цитохром С) і антиоксидантного препарату (тіотриазолін) на 5-6 день від початку лікування активно знижується ступінь оксидативного стресу і відновлюється кислотно-лужна рівновага, що можливо обумовлено купіруванням тканинної гіпоксії завдяки зниженню активності ПОЛ.

Визначення особливостей динаміки показників PO_2 та кислотно-лужного стану при важкому перебігу ГІМ у дітей показало аналогічну позитивну динаміку.

Таким чином, порівняльний аналіз основних параметрів гомеостазу організму дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит, показує їх зміну в залежності від обраного методу лікування, причому найбільш позитивні зрушення відзначені при проведенні курсу терапії з включенням у стандартну схему антигіпоксичного (цитохром С) і антиоксидантного (тіотриазолін) препаратів. У даному випадку спостерігається вірогідне зниження показників перекисного окиснення ліпідів (ДК і МДА), нормалізація активності системи антиоксидантного захисту (СОД і каталази), а також вірогідне підвищення парціального тиску кисню і корекція кислотно-лужного стану хворих дітей.

Ефективність проведеної терапії в чотирьох групах хворих оцінювали по результатам рандомізованих контрольованих досліджень, використовуючи поряд з клінічними, показники зниження абсолютного і відносного ризику, відношення шансів і кількості хворих, яких треба лікувати певний час для досягнення позитивного результату в одного хворого з визначенням 95% довірчих інтервалів.

Отримані дані свідчать про статистично вірогідну позитивну різницю редукування клінічних симптомів у I, II, III групах дітей у порівнянні з контрольною групою. Також встановлено статистично вірогідне більш швидке редукування клінічних симптомів у III в порівнянні з I, та II групами, тоді як показники I та II груп в порівнянні між собою не мали суттєвої різниці.

Найбільш ефективною виявилася терапія в III групі дітей, які отримували комплекс стандартної терапії з препаратами антигіпоксичної та антиоксидантної дії, а найменш ефективною - в контрольній групі, де пацієнти отримували тільки стандартну терапію.

Порівняння ефективності терапії за параметрами парціального тиску, ВЕ, ПОЛ-АОЗ виявило вірогідну відмінність ($p < 0,05$) за всіма показниками в III групі дітей в порівнянні з контрольною, I та II групами.

З метою оцінки значущості відмінності між середніми величинами в порівнюваних групах дітей з ГІМ застосовувався дисперсійний аналіз, при якому підтверджена суттєва відмінність динаміки клінічних симптомів в I, II

та III групах від показників контрольної групи. При порівнянні I, II та III груп дітей між собою була виявлена вірогідна відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами ($p < 0,05$), тоді як вірогідних відмінностей більшості показників між I та II групами дітей з ГІМ виявлено не було.

При дисперсійному аналізі показників ПОЛ-АОЗ у чотирьох групах хворих мала місце їх значуща відмінність в I, II та III досліджуваних групах від контрольної групи, а також у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами, тоді як вірогідних відмінностей даних показників між I та II групами дітей з ГІМ виявлено не було.

Дисперсійний аналіз показників парціального тиску газів крові, визначив статистично значущі відмінності рівнів PO_2 і PCO_2 між контрольною та I, II і III групами хворих дітей. При цьому встановлено вірогідну відмінність досліджуваних показників у пацієнтів III групи у порівнянні з I та II групами. Парціальний тиск кисню також суттєво відрізнявся у I групі у порівнянні з II групою, тоді як вірогідної відмінності показника парціального тиску вуглекислого газу у I та II групах дітей з ГІМ виявлено не було.

У результаті аналізу показників ВЕ у чотирьох групах хворих на ГІМ визначено статистично значущі відмінності між усіма групами. Найбільш високі показники були у I та III групах дітей, на відміну від контрольної та II груп.

Для порівняння отриманих кількісних даних клініко-лабораторних та інструментальних показників при ГІМ у дітей застосовувався дискримінантний аналіз, при проведенні якого була виявлена дистанція між III та I, II і контрольною групами за Р-рівнями ($p < 0,05$).

Таким чином, різні статистичні методи порівняння ефективності терапії доводять перевагу запропонованого комплексу лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей з включенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

Отримані дані дозволяють сформулювати ряд висновків і практичні рекомендації, які можуть бути використані при лікуванні дітей з гострим інфекційним міокардитом.

Результати даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Федоренко О. В. Результати багатофакторного аналізу клініко-параклінічних показників у дітей, хворих на гострий інфекційний міокардит / О. В. Федоренко, О. О. Старець // Современная педиатрия. – 2012. - № 3. – С. 58-59.

2. Патент на корисну модель № 71523 Україна, МПК (51) А61К 31/27 (2006.01), А61К 31/185 (2006.01), А61К 31/425 (2006.01). Спосіб лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей / Старець О.О., Федоренко О.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № U201203524 ; заявл. 26.03.2012 ; опубл. 10.07. 12, Бюл. № 13.

3. Федоренко О. В. Корекція гіпоксично-ішемічних порушень при неревматичних кардитах у дітей / О. В. Федоренко // Актуальні питання педіатрії : VIII Всеукр. наук.–практ. конф. : тези допов. – Київ, 16-18 листопада, 2006. – С. 89.

4. Федоренко О. В. Гіпоксія та ішемія міокарда при неревматичних кардитах у дітей та їх корекція / О. В. Федоренко // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 102.

5. Федоренко О. В. Антигіпоксичне та протиішемічне лікування інфекційно-алергічних міокардитів у дітей / О. В. Федоренко, І. Л. Бабій // Педіатрія, акушерство та гінекологія : Актуальні проблеми педіатрії: матер. 12-го з'їзду педіатрів України – Київ, 12–14 жовтня 2010 р. – С. 145.

6. Федоренко О. В. Коррекция гипоксии при неревматических кардитах у детей / О. В. Федоренко, И. Л. Бабий, М. Д. Баязитова // Ребёнок и общество : проблемы здоровья развития и питания: матер. III конгр. педиатров стран СНГ – Москва, 19–20 апреля 2011 г. – С. 69.

7. Федоренко О. В. Новый подход в лечении кардитов у детей / О. В. Федоренко, И. Л. Бабий, Е. А. Калашникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 170.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове розв'язання актуального завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності лікування гострого інфекційного міокардиту шляхом корекції гіпоксично – ішемічних порушень з включенням у терапію препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

1. Встановлено вікові особливості перебігу гострого інфекційного міокардиту. Найчастіше гострий інфекційний міокардит мав місце в групі дітей віком від 6 до 10 років (50,56%) (95% ДІ – 40,61 – 61,39). У дітей старшого віку частіше простежується аритмічний варіант перебігу міокардиту: в клінічній картині ГІМ переважають тахікардія - у 95,0% дітей, брадикардія - у 30,0% і екстрасистолія - у 45,0%. У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку більш виражений больовий варіант перебігу міокардиту: превалювання в клінічній картині скарг на біль у ділянці серця – у 73,3% поряд з розширенням меж серця ліворуч - у 93,3% та ослабленням тонів серця – у 88,9% випадків.

2. На підставі факторного аналізу визначено статистично значущі маркери несприятливого перебігу захворювання: група факторів 1, котрі характеризують основні клінічні симптоми щодо важкості перебігу міокардиту: розширення меж серця (ФН=0,85), тахікардія (ФН=0,85), кашель (ФН=0,82), брадикардія (ФН=0,78), задишка (ФН=0,75), блідість шкіри (ФН=0,73); група факторів 2 характеризує основні інструментальні показники, що визначають ступінь ішемії міокарда, ступінь порушення серцевого ритму і ступінь важкості міокардиту – глибина зубця Т (ФН=0,98), інверсія інтервалу S-T (ФН=0,98) і екстрасистолія (ФН=0,69).

3. При гострому інфекційному міокардиті у дітей доведено наявність гіпоксичних змін (зниження парціального тиску PO_2 – до $(72,91 \pm 1,69)$ мм рт.ст.), порушення кислотно-лужного стану (зниження парціального тиску PCO_2 – до $(29,65 \pm 0,73)$ мм рт.ст. та показників дефіциту лужних буферів –

до ($10,75 \pm 0,10$) ммоль/л). Водночас встановлено активацію процесів пероксидації ліпідів: підвищення концентрації ДК ($45,86 \pm 0,84$) ммоль/л, МДА ($55,47 \pm 1,69$) мкмоль/л; пригнічення АОЗ: зниження активності каталази ($33,34 \pm 0,81$) мкат/л.

4. Визначено кореляційні зв'язки показників системи ПОЛ-АОЗ, рівня PO_2 та кислотно-лужного стану обстежених дітей з гострим інфекційним міокардитом: підвищення концентрації МДА поглиблює порушення кислотно-лужного стану (коефіцієнт кореляції демонструє зворотній кореляційний зв'язок помірної сили між ДК та ВЕ ($R = -0,539$), між МДА та PCO_2 ($R = -0,418$), між МДА та ВЕ ($R = -0,589$); прямий зв'язок між каталазою та ВЕ ($R = 0,304$)) та впливає на гіпоксичні параметри (зв'язок МДА та PO_2 на рівні $R = -0,324$).

5. Показано, що включення в комплекс терапії препарату антигіпоксичної дії при гострому інфекційному міокардиті у дітей призводить до більш ранньої корекції гіпоксичних змін, нормалізації кислотно-лужного стану: суттєве підвищення PO_2 - ВШ 0,26 (95% ДІ – 0,07-0,89), PCO_2 - ВШ 0,28 (95% ДІ – 0,08-0,97) та ВЕ – ВШ 0,05 (95% ДІ – 0,01-0,30), ($p < 0,05$).

6. Додаткове включення препарату антиоксидантної дії при гострому інфекційному міокардиті у дітей надає більш виражений антиаритмічний ефект у порівнянні з комплексом стандартної терапії: зворотна динаміка тахікардії – ВШ 0,39 (95% ДІ – 0,11-1,31), брадикардії – ВШ 0,59 (95% ДІ – 0,14-2,50) та екстрасистолії – ВШ 0,62 (95% ДІ – 0,16-2,43) була достовірно інтенсивнішою ($p < 0,05$).

7. На підставі аналізу результатів різних схем терапії гострого інфекційного міокардиту у дітей встановлено найбільшу ефективність комплексу з етапним включенням препаратів антигіпоксичної і антиоксидантної дії: раніше регресували показники гіпоксії міокарда PO_2 – ВШ 0,07 (95% ДІ – 0,01-0,31), PCO_2 – ВШ 0,07 (95% ДІ – 0,01-0,31) та ВЕ – ВШ 0,01 (95% ДІ – 0,001-0,08); дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ: ДК – 0,01 (95% ДІ – 0,001-0,07), МДА – ВШ 0,01 (95% ДІ – 0,001-0,07), СОД – ВШ 0,02 (95% ДІ – 0,003-0,12) та ката-

лази – ВШ 0,13 (95% ДІ – 0,03-0,53), що клінічно проявлялось більш швидкою зворотною динамікою клінічних симптомів: тахікардії – ВШ 0,14 (95% ДІ – 0,03-0,53), брадикардії – ВШ 0,56 (95% ДІ – 0,11-2,71), екстрасистолії – ВШ 0,47 (95% ДІ – 0,11-1,95), задишки – ВШ 0,20 (95% ДІ – 0,01-2,13), розширення меж серця – ВШ 0,47 (95% ДІ – 0,14-1,56), біль в ділянці серця – ВШ 0,09 (95% ДІ – 0,02-0,37), слабкості – ВШ 0,08 (95% ДІ – 0,01-0,78), відновлення звучності тонів серця – ВШ 0,14 (95% ДІ – 0,03-0,53). Результати підтверджено даними дисперсійного та дискримінантного аналізів (за Р-рівнями, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою підвищення ефективності лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей шляхом корекції гіпоксично - ішемічних порушень у стандартну схему терапії ГІМ згідно чинного протоколу запропоноване диференційоване включення препаратів, які мають антигіпоксичну та антиоксидантну дію:

- дітям з середньоважким перебігом захворювання з больовим варіантом рекомендується комплекс стандартної терапії з препаратом антигіпоксичної дії – цитохромом С по схемі: цитохром С по 2 – 4 мл 1 – 2 рази на добу протягом 5 днів;

- дітям, хворим на ГІМ, з середньоважким перебігом захворювання при аритмічному варіанті міокардиту, рекомендується включати у стандартну терапію препарат антиоксидантної дії - тіотриазолін у дозі 10 – 20 мг/кг/добу протягом 10 днів;

- дітям з важким перебігом захворювання рекомендується комплекс стандартної терапії з етапним призначенням препаратів антигіпоксичної та антиоксидантної дії по схемі: цитохром С по 2 – 4 мл 1 – 2 рази на добу протягом 5 днів, потім тіотриазолін у дозі 10 – 20 мг/кг/сут. протягом 5-7 днів.

Алгоритм лікування гострого інфекційного міокардиту з диференційованим включенням цитохрома С и тіотриазоліну приведено на рис. 1.

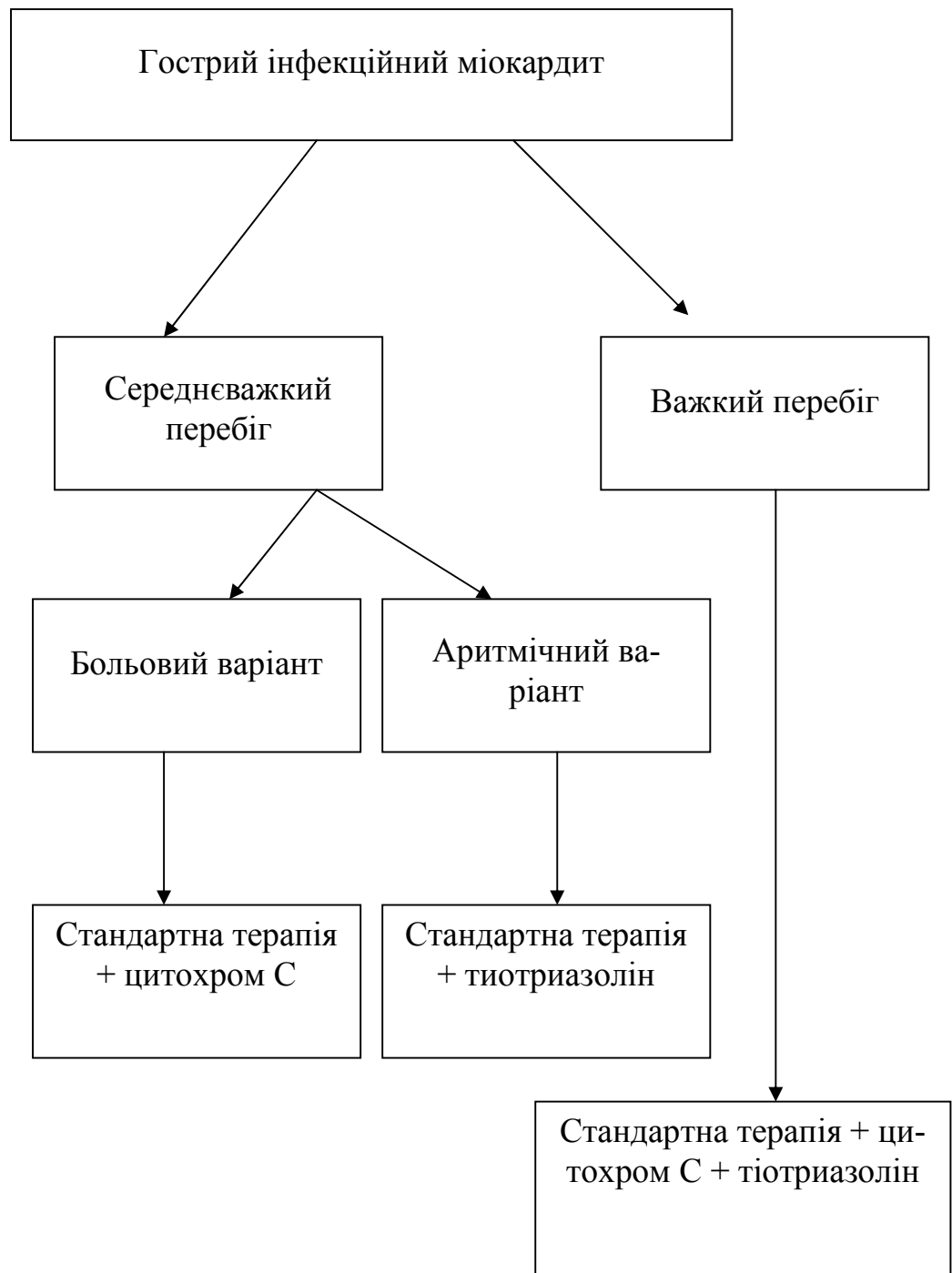


Рис. 1. Алгоритм лікування гострого інфекційного міокардиту у дітей шляхом диференційованого включення цитохрому С и тіотриазоліну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
2. Амосова Е. Н. Миокардиты / Е. Н. Амосова // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 22–25.
3. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е. И. Маевский, Е. В. Гришина, А. С. Розенфельд [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2000. – Т. 1, № 3. – С. 32–36.
4. Андрущенко И. В. Состояние центральной гемодинамики у детей с комбинированными нарушениями ритма сердца / И. В. Андрущенко // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии // Матер. III Всеукр. научно–практ. конф. (Евпатория, 29–30 апреля 2004) // Таврический медико–биологический вестник. – 2004. – № 3. – С. 4.
5. Андрущенко И. В. Электролиты сыворотки крови у детей с комбинированными нарушениями ритма сердца / И. В. Андрущенко, О. Л. Фомина // Актуальные проблемы педиатрии // Матер. IX Конгр. педиатров России (Москва, 10–12 февраля 2004) // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3 (приложение), № 1. – С. 22.
6. Антигипоксанта прямого действия энергостим в лечении ОИМ / Н. А. Андриадзе, Г. В. Сукоян, Н. О. Отаришвили [и др.] // Российский медицинский вестник. – 2001. – № 2. – С. 31–42.
7. Антиоксидантная защита и чувствительность миокарда к свободнорадикальному окислению у крыс Вистар и Август при ишемии и реперфузии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Т. А. Зенина, Л. М. Белкина // Нур. Med. J. – 2002. – Т. 10, № 3–4. – С. 44–51.

8. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, В. П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6, Ч. 2. – С. 66–74.
9. Бадинов А. В. Теоретическое обоснование применения тиотриазолина в комбинации с ацелизином при эндотоксикозе различного генеза / А. В. Бадинов // Український медичний альманах. – 2002. – № 6. – С. 9–10.
10. Баранов А. А. Социальные и организационные проблемы педиатрии / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий. – М. : Династия. – 2003. – 512 с.
11. Басаргина Е. Н. Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей / Е. Н. Басаргина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 1. – С. 38–44.
12. Белай И. М. Влияние нового препарата тиотриазолина на липидный обмен и перекисное окисление липидов при экспериментальном атеросклерозе / И. М. Белай // "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики" : Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 183–187.
13. Белозеров Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. – М. : Мед-пресс-информ. – 2004. – 600 с.
14. Белоконь Н. А. Неревматические кардиты у детей / Н. А. Белоконь. – М. : Медицина, 1984. – 221 с.
15. Беляева Л. М. Сердечно–сосудистые заболевания у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева. – Минск : Выш. школа, 1999. – 301 с.
16. Березницкая В. В. Исследование применения препарата КУДЕСАН в комплексной терапии нарушений сердечного ритма у детей / В. В. Березницкая, М. А. Школьников [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.narmed.ru/apteka/pharm_articles/kudesan_aritmia2/.
17. Бибик В. В. Тиотриазолін: фармакологія і фармакотерапія / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226–229.

18. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. – Полтава : Дивосвіт, 2004. – 240 с.
19. Бойцов С. А. Клиническое изучение противоишемического препарата мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С. А. Бойцов, А. А. Фролов, В. Ю. Полумисков [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.zdravo.in.ua/publications/year2005/1116/>.
20. Бойцов С. А. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов / С. А. Бойцов, М. В. Дерюгин // Consilium medicum. – 2002. – № 3. – 117–124.
21. Бойцов С. А. Цитопротективная терапия при воспалительных заболеваниях миокарда / С. А. Бойцов // ФАРМиндекс–Практик. – 2003. – Вып. 5. – С. 5–21.
22. Бойцов С. А. Клиническая оценка данных сцинтиграфии с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc –ГМПАО, у больных с малосимптомными неревматическими миокардитами / С. А. Бойцов, М. В. Дерюгин, В. Ю. Сухов // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 48–52.
23. Бочкарев Е. Г. Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами / Е. Г. Бочкарев, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 4. – С. 8–14.
24. Бояринов А. П. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии / А. П. Бояринов, А. А. Пенкнович, Н. В. Мухина // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. – М., 2002. – С. 10–14.
25. Визир А. Д. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности

- сти кровообращения / А. Д. Визир, А. Е. Березин, О. В. Крайдашенко // Український кардіологічний журнал. – 1996. – № 4. – С. 15–17.
26. Визир В. А. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2001. – № 6 (14). – С. 13–20.
27. Вітамінна забезпеченість дитячого організму та можливість її корекції / В. Г. Майданник, Ю. В. Хмелєвський, В. В. Корнійчук [та інш.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 1. – С. 40–43.
28. Волосовец А. П. Варианты танатогенеза и механизмы выживания кардиомиоцитов при заболеваниях сердца / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 104–112.
29. Волосовець О. П. Вибрані питання дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовець, В. М. Саввов, С. П. Кривоустов. – Х.: «ТНЦ», 2006 – 256 с.
30. Волосовець О. П. Дитяча кардіологія України сьогодні і завтра / О. П. Волосовець // Актуальні питання дитячої кардіоревматології : VIII Всеукр. наук.–практ. конф., Євпаторія, 2009 : матер. – Євпаторія, 2009. – С. 1–3.
31. Волосовець О. П. Досвід застосування Кардонату в сучасній практиці дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовець, С. П. Кривоустов, Т. С. Мороз // Современная педиатрия. – 2007. – № 3 (16). – С. 1–5.
32. Вплив препарату неотон (креатинфосфат) на енергетичний обмін у дітей з пролапсом мітрального клапана / В. Г. Майданник, О. В. Солдатова, С. Б. Французова, Г. В. Шеревера // Метаболічні розлади у дітей та підлітків : Діагностика, профілактика, лікування : Матер. наук.–практ. конф. (14–15 вересня 2005 р., Київ). – К., 2005. – С. 56–57.
33. Геруш О. В. Реальні ефекти тіотриазоліну: Методичні рекомендації / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко. – К., 2003. – 21 с.

- 34.Гиляревский С. Р. Миокардиты : современные подходы к диагностике и лечению / С. Р. Гиляревский. – М., 2008. – 324 с.
- 35.Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин, Е. Б. Манухина // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 44–48.
- 36.Глебова Л. П. Состояние кардиодинамики у больных с комбинированными нарушениями ритма / Л. П. Глебова, И. В. Андрущенко // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі // XI-й з'їзд педіатрів України, Київ, 7–10 грудня 2004 р. – К., 2005. – С. 127.
- 37.Глебова Л. П. Диференціальна діагностика кардіоміопатій, кардитів та міокардіодистрофій у дітей / Л. П. Глебова, І. Ю. Чернобельська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 3. – С.23–27.
- 38.Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно–сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
- 39.Горячковский А. М. Клиническая биохимия. Изд.2–е, испр. и дополн. / А. М. Горячковский. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
- 40.Гуревич М. А Мононитраты (Моночинкве) в лечении ишемической болезни сердца / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2005. – № 12 [Электронный ресурс]. – Режим доступа к журналу: http://www.t-pacient.ru/archive/n12-2005/n12-2005_66.html.
- 41.Давидович И. М. Инфекционно–аллергический миокардит у лиц молодого возраста: влияние ингибиторов АПФ на ремоделирование миокарда / И. М. Давидович, О. В. Афонасков [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://medafarm.ru/news/2003/tes/shtml>.
- 42.Деримедведь Л. В. Антиоксиданты в кардиологии: характеристика наиболее применяемых средств / Л. В. Деримедведь // Провизор. – 1998. – № 13. [Электронный ресурс]. – Режим доступа к журналу: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N13/antioks.htm>.
- 43.Деримедведь Л. В. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ / Л. В. Деримедведь, В. А. Тимченко // Провизор. – 2002.

- № 13 [Электронный ресурс]. – Режим доступа к журналу: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N13/art_39.htm.
44. Дерюгин М. В. Инфекционно–аллергический миокардит (клиническая лекция) / М. В. Дерюгин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/clinical-lectures/article.asp?pr=1&id=851>.
45. Дерюгин М. В. Хронические миокардиты / М. В. Дерюгин, С. А. Бойцов. – СПб. : ЭЛБИ–СПб, 2005. – 288 с.
46. Дзяк Л. А. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно – мозговой травмой / Л. А. Дзяк, Н. А. Зорин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.trimm.ru/php/content.php?group=2&id=4324>.
47. Диагностика и лечение инфекционных поражений миокарда у детей / Т. А. Руженцова, А. В. Горелов, Горелов, Т. В. Смирнова, Л. А. Счастливых // Детская больница. – 2012. – № 2. – С. 62–66.
48. Діти, жінки та сім'я в Одеській області. Статистичний збірник / відп. за випуск І.Г. Шевченко. – Одеса, 2005. – 204 с.
49. Дорошенко Б. Г. Сучасні принципи лікування інфекційного міокардиту / Б. Г. Дорошенко, П. С. Назар // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С. 27–33.
50. Дунаев В. В. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста / В. В. Дунаев, О. В. Крайдашенко, А. Е. Березин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – № 1. – С. 21–24.
51. Зарубина И. В. Основные метаболические эффекты антигипоксантов и их энергетическое обеспечение / И. В. Зарубина : Автореф. дисс. ... доктора биол. наук. – СПб., 1999. – 40 с.
52. Зинчук В. В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 33–45.

- 53.Иванова В. В. Инфекционные болезни у детей : учеб. пособие / В.В. Иванова. – М., 2002. – 928 с.
- 54.Ильяш М. Г. К вопросу о классификации миокардитов / М. Г. Ильяш, О. Е. Базыка // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 34 (5–6). – С. 23–25.
- 55.Использование антиоксидантов в терапии гриппа / В. А. Исаков, В. В. Туркин, О. И. Киселев [и др.] – СПб. : НИИ гриппа, 1996. – 49 с.
- 56.Ілляш М. Г. Імуносупресивна терапія при міокардитах / М. Г. Ілляш, О. Є. Базика, В. І. Толлок // Український ревматологічний журнал. – 2003. – № 1 (11). – С. 57–60.
- 57.Капелько В. И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В. И. Капелько // Русский медицинский журнал [Электронный ресурс]. – Режим доступа к журналу: <http://www.trimm.ru/content.php?group=2¶m=print&id=3765>.
- 58.Капелько В. И. Исследования действия Кудесана при повреждении сердечной мышцы, вызванной стрессом / В. И. Капелько, Э. К. Рууге // Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. – М., 2002. – С. 15–22.
- 59.Кардіологія дитячого і підліткового віку : наук.–практ. посіб. / П. С. Мошич, Ю. В. Марушко, С. О. Бабко [та ін.] / За ред. П. С. Мошича, Ю. В. Марушка. – В.: Вища школа, 2006. – 422 с.
- 60.Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Щербаковой. – М. : Медпрактика–М, 2004. – 744 с.
- 61.Кардиомиопатия Такоцубо у подростков – новый клинический вариант неклассифицируемых кардиомиопатий / А. С. Сенаторова, И. А. Стенковая, А. И. Страшок [и др.] // Таврический медико–биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 2. – С. 6–9.
- 62.Класифікація кардіоміопатій, міокардитів та перикардитів. Інформація Українського товариства кардіологів / В. М. Коваленко, К. М. Амосова,

- I. М. Ганджа [та інш.] // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 1–2. – С. 122–124.
63. Коваленко В. М. Класифікація та діагностичні критерії некоронарогенних хвороб серця / В. М. Коваленко // Лікування та діагностика. – 2000. – № 3. – С. 48–50.
64. Коваленко В. М. Механизмы развития и направления патогенетической терапии вирусного миокардита / В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 5–6. – С. 104–109.
65. Коваленко В. Н. Миокардит: вопросы этиопатогенеза, диагностические критерии и обоснование лечения в зависимости от особенностей течения заболевания / В. Н. Коваленко, Д. В. Рябенко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 67–73.
66. Коваленко В. Н. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия: проблемы диагностики и лечения / В. Н. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 35–40.
67. Коваленко В. М. Миокардиты: этиология, классификация, современные подходы к диагностике и лечению / В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 2. – С. 29–32.
68. Коваленко В. Н. Современные представления о миокардите / В. Н. Коваленко, Д. В. Рябенко // Мистецтво лікування. – 2005. – № 9. – С. 12–20.
69. Коваленко В. М. Сучасні уявлення про міокардит: визначення, класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко // Українська медична газета. – 2006. – № 6. – С. 18–19.
70. Конакова О. В. Використання тіотриазоліну у лікуванні дітей, хворих на гострий вірусний гепатит / О. В. Конакова // Українська міжвідомча збірка "Дитячі інфекції". – К.: Знання, 2001. – С. 96–102.
71. Кондратьев В. О. Шляхи формування інвалідності дітей з кардіальною патологією / В. О. Кондратьев, Л. В. Ващенко, Г. В. Кулікова // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 2 (88). – С. 93–95.

72. Коркушко О. В. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 64–71.
73. Костюченко А. Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А. Л. Костюченко, Н. Ю. Семиголовский // ФАРМиндексПРАКТИК. – 2002. – Выпуск 3. – С. 102–122.
74. Кулікова Г. В. Порушення кардіогемодинаміки у дітей з неревматичним міокардитом / Г. В. Кулікова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 4. – С. 27–30.
75. Леонтьева И. В. Коэнзим Q 10 в лечении нарушений клеточной энергетики при кардиомиопатиях [Электронный ресурс] / И. В. Леонтьева // Consilium medicum, приложение «Педиатрия». – 2007. – Т. 9, № 1. – Режим доступа к журналу: http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/07_01/84.shtml.
76. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. – М.: Медпрактика, 2005. – 275 с.
77. Лечебная тактика при неревматических кардитах у детей / В. А. Кондратьев, Л. В. Ващенко, Г. В. Куликова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 8. – № 2. – С. 14.
78. Лишневецкая В. Ю. Метаболическая терапия в кардиологии : современные подходы к выбору препаратов / В. Ю. Лешневская, М. С. Папуга, В. А. Ельникова // Практична ангіологія. – 2007. – № 4 (09). – С. 61–66.
79. Лукьянова Л. Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л. Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине (сборник научных трудов). – СПб, 2001. – С. 56–69.
80. Лукьянова Л. Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Нур. Med. J. – 2002. – Т. 10, № 3–4. – С. 30–43.

81. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3–12.
82. Майданник В. Г. Педиатрия. Учебник (2–е издание, испр. и доп.) / В. Г. Майданник. – Харьков: Фолио, 2002. – 1125 с.
83. Майданник В. Г. Состояние гемодинамики у детей, больных дилатационной кардиомиопатией / В. Г. Майданник, Л. П. Глебова, И. Ю. Чернобильская // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии // Всеукр. научн.–практ. конференция // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2002. – Т.8, № 1. – С. 20.
84. Майданник В. Г. Состояние кардиодинамики у детей с дилатационной кардиомиопатией и неревматическим кардитом / В. Г. Майданник, Л. П. Глебова, И. И. Чернобильская // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі // X–й з'їзд педіатрів України, Київ, 7–10 грудня 2004 р. – К., 2004. – С.126–127.
85. Майданник В. Г. Фізіологічна роль окису азоту в дитячому організмі / В. Г. Майданник, А. В. Малкоч // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 6. – С.51–57.
86. Марушко Т. В. Використання препарату «Ритмокор» для комплексного лікування функціональних розладів серцево–судинної системи у дітей / Т. В. Марушко, І. В. Романкевич // Современная педиатрия. – 2009. – № 5 (27). – С. 160–162.
87. Маслов В. А. Свободнорадикальное окисление при лечении больных ишемической болезнью сердца с помощью методов периодической гипоксии и гипероксии / В. А. Маслов, Т. Г. Сазонтова, А. И. Костин // Нур. Med. J. – 2004. – Т. 12, № 1–2. – С. 23–26.
88. Математичне моделювання гіпоксичних станів при ішемії серця / Ю. М. Онопчук, П. В. Білошицький, Н. І. Аралова, Т. А. Сьомчик // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 47–53.

- 89.Мацкевич С. А. Неревматический миокардит. БАДЫ в лечении миокардитов [Электронный ресурс] / С. А. Мацкевич. – Режим доступа : <http://www.bio-lavka.kiev.ua/litnspmiokardit.shtml>.
- 90.Метаболическая терапия при миокардитах и кардиомиопатиях, развившихся у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями / Т. А. Руженцова, А. В. Горелов, Т. В. Смирнова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 39–45.
- 91.Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, В. П. Михин [и др.] // Агрокурорт. – 2005. – № 2 (20). – С. 13–20.
- 92.Міокардит : визначення, класифікація, стандарти діагностики та лікування [Електронний ресурс] : метод. рекомендації / уклад. : В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко, Н. О. Солобюкова, О. В. Онищенко. – Київ, 2007. – Режим доступу : <http://studentdoctorprofessor.com.ua/ru/node/339>.
- 93.Михайлов И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии : руководство для врачей. – СПб. : Издательство «Фолиант», 2001. – 736 с.
- 94.Новиков В. С. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника / В. С. Новиков, В. Ю. Шанин. – СПб. : ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
- 95.Новиков В. Е. Изучение антигипоксических свойств новых производных 3-оксипиридина / В. Е. Катунина, Н. П. Катунина // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2002. – № 3. – С. 9–10.
- 96.Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина / Б. Нордвик // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. – М., 2002. – С. 18–24.
- 97.Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С.76–80.

98. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть II) / С. В. Оковитый. – ФАРМиндекс–Практик, выпуск 7. – 2005. – С. 48–63.
99. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних сосудов, Т.8. – М.: Медицинская литература, 2004. – 425 с.
100. Оксид азота как показатель резистентности организма ребенка к неблагоприятным факторам внешней среды / Е. П. Сидорик, А. П. Бурлака, В. Г. Майданник [и др.] // Ребенок и общество : Проблемы здоровья, воспитания и образования / Матер. конгресса педиатров. – К., 2001. – С. 183–184.
101. Особенности течения и результаты лечения неревматических миокардитов у детей раннего возраста / Е. Н. Басаргина, А. П. Иванов, В. И. Сербин [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 65–68.
102. Особливості перебігу та профілактика хронічного неревматичного міокардиту у дітей / І. В. Ярошенко, С. І. Такташов, Н. С. Ханкевич, О. М. Чала // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 55–56.
103. Остроумова О. Д. Антигипоксанты в лечении гипертонической энцефалопатии: возможности применения препарата Актовегин (по результатам двойных слепых плацебо–контролируемых исследований) / О. Д. Остроумова, В. И. Шмырев, Л. С. Боброва // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т.15, № 9. – С. 704–706.
104. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии / В. В. Дунаев, И. М. Белай, А. И. Мазур, В. С. Тишкин // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : Зб. наук. статей. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 70–73.
105. Пархоменко А. Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической фор-

- мах ишемической болезни сердца / А. Н. Пархоменко // Український медичний часопис. – 2001. – № 3 (23). – С. 5–11.
106. Пархоменко А. Н. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях / А. Н. Пархоменко, Ж. В. Брыль // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 5–6. – С. 95–99.
107. Перспективы применения нового иммуотропного препарата – тиотриазолина // Зб. тез I Нац. конгресу України з імунології, алергології та реабілітації. – Алушта, 1998. – С. 42–43.
108. Петрищев Н. Е. Функциональное состояние эндотелия при ишемии–реперфузии (обзор литературы) / Н. Е. Петрищев, Т. Д. Власов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148–163.
109. Пехота В. Белковые маркеры повреждения сердечной мышцы / В. Пехота, Виктор Пехота // Лабораторная диагностика. – 2003. – № 3. – С. 62–70.
110. Підвищення рівня аденілових нуклеотидів в еритроцитах дітей з вегетативними дисфункціями як показник гіпоксії та стресу / М. В. Хайтович, Л. Л. Аршинникова, В. М. Луцишина [та ін.] // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі // XI-й з'їзд педіатрів України, Київ, 7–10 грудня 2004 р. – К., 2004. – С. 120–121.
111. Подзолков В. И. Нитраты в современной кардиологии / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // Фарматека. – 2005. – № 6 (101). – С. 70–73.
112. Попова Т. Е. Особенности развития и коррекции гипоксии у больных с ишемическим инсультом / Т. Е. Попова : Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 22 с.
113. Практическое руководство по детским болезням. Т. 3 / Под ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцева. – М. : МЕДПРАКТИКА–М, 2004. – 735 с.

114. Принципы патогенетической терапии гипоксического синдрома у детей. Метод. рекомендации / А. В. Зубаренко, Б. Я. Резник, Н. А. Аряев, И. Л. Бабий. – Одесса, 1986. – 15 с.
115. Приходько В. С. Неревматические миокардиты у детей / В. С. Приходько. – К. : Здоров'я, 1990. – 176 с.
116. Пузік С. Тіотріазолін у комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності, обумовленої артеріальною гіпертензією / С. Пузік // Ліки України. – 2003. – № 6 (71). – С. 15–17.
117. Ранняя диагностика природжених вад серця у новонароджених дітей / Н. В. Котова, Р. Сутиртва, І. О. Пенгріна, К. С. Ковалевська // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 2 (50). С. 57–59.
118. Рациональная фармакотерапия сердечно–сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. – М. : Литтерра, 2004. – 972 с.
119. Реамберин: реальность и перспективы / Сб. научных статей. – СПб. : Б.И., 2002. – 168 с.
120. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
121. Результаты клинического применения антиоксиданта тиотриазолина в комплексном лечении больных с тяжелой черепно–мозговой травмой / Л. А. Дзяк, Н. А. Зорин, Е. А. Анин [и др.] [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rusmg.ru/for-doctor/hirurg/tiatriazolin.shtml>.
122. Ровда Ю. И. Неревматические кардиты / Ю. И. Ровда // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – № 1. – С. 3–7.
123. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно–сосудистая система: учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М. : Медицина, 2001. – 324 с.

124. Роль иммунопатологических реакций в развитии миокардита / В. Н. Коваленко, Т. И. Гавриленко, М. Г. Ильяш // Український медичний часопис. – 2001. – № 1 (21). – С. 54–57.
125. Роль тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, обумовленою артеріальними гіпертензіями / В. Кошля, С. Дмитрієва, Л. Зеленська [та ін.] // Ліки України. – 2003. – № 7–8. – С. 30–32.
126. Руженцова Т. А. Нарушения функции миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии / Т. А. руженцова, А. В. Горелов, Г. В. Мельникова // Инфекционные болезни. – 2009. – № 7 (1). – С. 38–42.
127. Садыкова Д. И. Неревматические кардиты у детей / Д. И. Садыкова, Н. Н. Архипова // Практическая медицина. – 2010. – № 44. – С. 55–60.
128. Свободнорадикальное окисление и сердечно–сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
129. Сенаторова А. С. Болезни энергетического обмена в педиатрической практике : взгляд из будущего / А. С. Сенаторова, И. Ю. Кондратова // Современная педиатрия. – 2009. – № 1 (23). – С. 25–30.
130. Сенаторова А. С. Катастрофы метаболизма в педиатрической практике / А. С. Сенаторова, И. Ю. Кондратова // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3 (39). – С. 61–66.
131. Сенаторова А. С. Нарушения ритма сердца у детей / А. С. Сенаторова // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С. 20–21.
132. Сенаторова А. С. Сердечная недостаточность у детей [Электронный ресурс] / А. С. Сенаторова. – Режим доступа: <http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=7328>.
133. Семиголовский Н. Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда / Н. Ю. Семиголовский // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С.56–59.

134. Сидоренко Б. А. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 106–119.
135. Смирнов В. С. Гипоксен / В. С. Смирнов, М. К. Кузьмич. – СПб. : ФАРМиндекс, 2001. – 104 с.
136. Сорокин Е. В. Миокардиты в клинической практике : современные представления о старой болезни / Е. В. Сорокин, Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 10. – С. 423–426.
137. Сорокіна І. Роль вільнорадикальних процесів у патогенезі ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та їх корекція / І. Сорокіна // Ліки України. – 2003. – № 2 (67). – С. 18–19.
138. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–65.
139. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
140. Старосек В. Н. Применение тиотриазолина в терапии острого панкреатита / В. Н. Старосек, И. И. Фомочкин, А. Н. Скоромный // Здоров'я України. – 2003. – № 103. – С. 23–25.
141. Сухоруков В. С. О роли наследственной предрасположенности в формировании тканевой гипоксии / В. С. Сухоруков // Нур. Med. J. – 2003. – Т. 11, № 1–2. – С. 22–30.
142. Таловерова Л. И. Неревматические кардиты у детей с сниженной резистентностью к острым респираторным заболеваниям (клинико-иммунологическая характеристика, лечения и реабилитация) : Автореф. дис... на соискание учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.10 / Л. И. Та-

- ловерова / Харк. мед. акад. післядиплом. образования. – Х., 2002. – 20 с.
143. Таловєрова Л. І. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії / Л. І. Таловєрова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 62–64.
144. Тимочко М. Ф. Роль свободнорадикальных реакций в формировании кислородного гомеостаза организма / М. Ф. Тимочко, Л. И. Кобылинская, Я. И. Алексевич // Нур. Мед. Ж. – 1998. – V. 6, № 4. – P. 154–158.
145. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] – Запорожье, 2005. – 160 с.
146. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно–сосудистой системы у детей и подростков / Л. Н. Боярская, В. И. Мазур, И. В. Солодова [и др.] // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22–23.
147. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Гл. 3: Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] – Запорожье, Львов : Наутилус, 2005. – С. 53–84.
148. Третьякевич З. М. Застосування тіотриазоліну у комплексі лікувальних заходів при гострому неревматичному кардиті у дітей, які часто хворіють / З. М. Третьякевич, Л. І. Таловєрова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 67.
149. Третьякова О. С. Энергетический обмен в гипоксически поврежденном миокарде у новорожденных / О. С. Третьякова // Український медичний часопис. – 2003. – № 5 (37). – С. 109–116.
150. Трифонова О. Ю. Ишемия миокарда: гемодинамические и метаболические аспекты [Электронный ресурс] / О. Ю. Трифонова, В. А. Хазанов. – Режим доступа: <http://www.trimm.ru/php/content/php?group=2&id=3500>.

151. Трофімова Т. С. Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи її корекції таотриазоліном / Т. С. Трофімова, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – №. 1. – С. 75–77.
152. Уваренко А. Р. Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації та галузевої інноваційної політики / А. Р. Уваренко. – Житомир : Полісся, 2005. – 188 с.
153. Ушкалова Е. А. Антиоксидантные и антигипоксические и свойства актовегина у кардиологических больных [Электронный ресурс] / Е. А. Ушкалова // Трудный пациент. – 2005. – № 3. – Режим доступа к журналу : http://www.t-pacient.ru/archive/n3-2005/n3-2005_8.html.
154. Царегородцев А. Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая кардиология / А. Д. Царегородцев, В. А. Таболин. – М. : МЕДПРАКТИКА–М, 2004. – 395 с.
155. Чекман И. С. Препараты метаболического действия в кардиологии / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова // Лікувальна діагностика. – 2003. – № 4. – С. 52–56.
156. Шабалов Н. П. Детские болезни. Учебник. – СПб. : Питер–Ком, 2002. – 1080 с.
157. Шватченко С. В. Клиническая эффективность препарата "Тиотриазолин" при заболеваниях гепатобилиарной системы у детей в Запорожской области / С. В. Шватченко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : Зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 238–241.
158. Шилов А. М. Антигипоксантаы и антиоксидантаы в кардиологической практике [Электронный ресурс] / А. М. Шилов. – 2004. – Режим доступа : <http://www.medlinks.ru/article.php>.
159. Школьнікова М. А. Отчет Ассоциации детских кардиологов России по применению Кудесана / М. А. Школьнікова // Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. – М., 2002. – С. 23.

160. Шустов Е. Б. Особенности применения средств метаболической коррекции в лечебной практике. Антигипоксанты (часть I) [Электронный ресурс] / Е. Б. Шустов. – Режим доступа : <http://www.sportelement.ru/metodart/dept=metabolism&uid=346>.
161. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии / А. П. Голиков, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60–65.
162. Active bacterial myocarditis : a case report and review of the literature / F. Haddad, G. Berry, R. L. Doyle [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2007. – Vol. 26, № 7. – P. 745–749.
163. Acute myocarditis mimicking acute myocardial infarction : A clinical nightmare with forensic implications / C. Pomaraa, A. Villanib, S. D’Erricoa [et al.] // Inter. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 112. – P. 119–121.
164. Acute myocarditis in H1N1 influenza A virus infection / D. Calderaro, S. dos Santos, A. C. Tonacio [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 394.
165. Arthur J. R. The glutathione peroxidase / J. R. Arthur // Cell. Mol. Life Sci. – 2000. – № 57. – P. 1825–1835.
166. Baboonian C. Eradication of viral myocarditis: is there hope? / C. Baboonian, W. McKenna // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 473–476.
167. Batra A. S. Acute myocarditis / A. S. Batra, A. B. Lewis // Curr. Opin. Pediatr. – 2001. – Vol. 13, № 3. – P. 234–239.
168. Batra A. S. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis / A. S. Batra, D. Epstein, M. J. Silka // Pediatr. Cardiol. – 2003. – № 24. – P. 495–497.
169. Baughman K. L. Diagnosis of myocarditis : death of Dallas criteria / K. L. Baughman // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 4. – P. 593–595.

170. Bidirectional ventricular tachycardia in fulminant myocarditis / B. Berte, B. Eyskens, G. Meyfroidt, R. Willems // *Europace*. – 2008. – № 10. – P. 767–768.
171. Bilan N. Validity of venous blood gas analysis for diagnosis of acid–base imbalance in children admitted to pediatric intensive care unit / N. Bilan, A. G. Behbahan, A. J. Khosroshahi // *World J. Pediatr*. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 114–117.
172. Bode–Boger S. M. Organic nitrates in cardiovascular disease / S. M. Bode–Boger, G. Kojda // *Cell. Mol. Biol*. – 2005. – Vol. 5, № 51 (3). – P. 307–320.
173. Bohn D. Acute viral myocarditis : mechanical circulatory support / D. Bohn, D. Macrae, A. C. Chang // *Pediatr. Crit. Care Med*. – 2006. – Vol. 7, № 6 (suppl). – S. 21–24.
174. Braunwald E. Myocarditis / E. Braunwald // *Heart Disease*. – 6th ed. – 2001. – P. 1783–1793.
175. Burianac J. Myocarditis : the immunologist’s view of pathogenesis and treatment / J. Burianac, P. Buserb, U. Erikssona // *Swiss. Med. Whly*. – 2005. – Vol. 5. – P. 359–364.
176. Calabrese F. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : microbiological and molecularbiological aspects / F. Calabreze, G. Thiene // *Cardiovasc. Res*. – 2003. – Vol. 60, № 1. – P. 11–25.
177. Canter C. E. Therapy for pediatric myocarditis / C. E. Canter // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 411–417.
178. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain / D. M. Drossner, D. A. Hirsh, J. J. Sturm [et al.] // *Am. J. Emerg. Med*. – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 632–638.
179. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis / B. Lauer, C. Neiderau, U. Kuhl [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 1354–1359.

180. Cardiovascular critical care problems / J. Craig, L. D. Fineman, P. Moynihan, A. L. Baker. In : M. A. Q. Curley, P. A. Moloney–Harmon, eds // *Critical Care Nursing of Infants and Children*. 2nd ed. – Philadelphia, PA : WB Saunders Co, 2001. – P. 629–631.
181. Ciodo M. Histologic and in situ viral finding in myocardium in cases of sudden unexpected death / M. Ciodo, G. Nviovio // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 19, № 9. – P. 914–922.
182. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis : pathogenic and clinical significance / A. L. Caforio, N. J. Mahon, F. Tona, W. J. McKenna // *Eur. J. Heart. Fai.* – 2002. – Vol. 4. P. 411–417.
183. Clinical myocarditis masquerading as acute coronary syndrome / J. Kern, R. Modi, M. K. Atalay, L. K. Kochilas // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154, № 4. – P. 612–615.
184. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood / K. J. Lee, B. W. McCrindle, D. J. Bohn [et al.] // *Heart.* – 1999. – № 82. – P. 226–233.
185. Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain disease : rationale and comparative benefits / V. Geromel, D. Chretien, P. Benit [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* – 2002. – Vol. 77. – P.21–30.
186. Combes A. Acute myocarditis / A. Combes // *Prese Med.* – 2012. – Vol. 41, 6 Pt. – P. 621–627.
187. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children / T. Saji, H. Matsuura, K. Hasegawa [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76, № 5. – P. 1222–1228.
188. Complete atrioventricular block following myocarditis in children / J. N. Wang, Y. C. Tsai, W. L. Lee [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2002. – № 23. – P. 518–521.
189. Complete atrioventricular block persisting after regression of infectious myocarditis / P. Maury, T. Chilon, N. Dumonteil, A. Fontan // *J. Electrocardiol.* – 2008. – № 41. – P. 665–667.

190. Computational design and experimental performance testing of an axial-flow pediatric ventricular assist device / A. L. Throckmorton, D. S. Lim, M. A. McCulloch [et al.] // *ASAIO J.* – 2005. – Vol. 51, № 5. – P. 629–635.
191. Cooper L. T. Jr. Giant cell myocarditis : diagnosis and treatment / L. T. Cooper Jr. // *Herz.* – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 291–298.
192. Cooper L. T. Myocarditis management / L. T. Cooper, U. Kuehl, H. P. Schultheiss // *Eur. Heart J.* 2011. – Vol. 32. – P. 2616–2625.
193. Cooper L. T. The heat is off : immunosuppression for myocarditis revisited [editorial] / L. T. Cooper // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 16. – P. 1936–1939.
194. Coxsackievirus-induced myocarditis : new trends in treatment / Z. Liu, J. Yuan, B. Yanagawa [et al.] // *Exp. Rev. AntiInfect. Ther.* – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 641–650.
195. Current perspectives therapy with organic nitrates : newer ideas, more controversies / T. Gori, M. Fineschi, J. D. Parker [et al.] // *Ital. Heart J.* – 2005. – Vol. 6, № 7. – P. 541–548.
196. Dancea A. B. Myocarditis in infants and children : A review for the paediatrician / A. B. Dancea // *Paediatr. Child. Health.* – 2001. – Vol. 6, № 8. – P. 543–545.
197. Definition of inflammatory cardiomyopathy (miocarditis) : on the way to Consensus. A status report / B. Maisch, I. Portig., A. Ristic [et al.] // *Hertz.* – 2000. – Vol. 25 (issue 3). – P. 200–209.
198. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction : evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N. E Bowles, J. Ni, D. L. Kearney [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 466–472.
199. Development of a regimen for rapid initiation of perhexiline therapy in acute coronary syndromes / A. Philpott, S. Chandy, R. Morris, J. D. Horowitz // *Intern. Med. J.* – 2004. – Vol. 34, № 6. – P.361–363.

200. Dhalla N. S. Role of oxydative stress in cardiovascular disease / N. S. Dhalla, R. M. Temsah, T. Netticadan // *J. Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – P. 655–673.
201. Di Napoli P. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy / P. Di Napoli, A. A. Taccardi, A. Barsotti // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 161–165.
202. Diagnosis and treatment of patients with virus induced inflammatory cardiomyopathy / U. Kühl, M. Pauschinger, D. Noutsias [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (suppl I). – P. 173–180.
203. Diagnosis and treatment of viral myocarditis / J. C. Schultz, A. A. Hilliard, L. T. Cooper Jr, C. S. Rihal // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84, № 11. – P. 1001–1009.
204. Durani Y. Myocarditis and pericarditis in children / Y. Durani, K. Giordano, B. W. Goudie // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 57, № 6. – P. 1281–1303.
205. Dynamic changes in myocardial matrix metalloproteinase activity in mice with viral myocarditis / X. H. Meng, Y. Wang, J. X. Zhuang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2004. – Vol. 117, № 8. – P. 1195–1199.
206. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis / G. M. Felker, J. P. Boehmer, R. H. Hruban [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 227–232.
207. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders / M. Punja, D. G. Mark, J. V. McCoy [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 364–377.
208. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Fujioka, Y. Kitaura, A. Ukimura [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1920–1926.
209. Feldman A. M. Medical progress : myocarditis. / A. M. Feldman, D. McNamara // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 19. – P. 1388–1398.

210. Focal myocarditis mimicking acute ST–elevation myocardial infarction / J. M. Testani, D. M. Kolansky, H. Litt, E. P. Gerstenfeld // *Tex. Heart Inst. J.* – 2006. – Vol. 33. – P. 256–259.
211. Frustaci A. Immunosuppressive treatment of chronic non–viral myocarditis / A. Frustaci, M. Pieroni, C. Chimenti // *Ernst. Schering. Res. Found. Workshop.* – 2006. – P. 343–351.
212. Gori T. Long–term therapy with organic nitrates : the pros and cons of nitric oxide replacement therapy / T. Gori, J.,D. Parker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 4, № 44 (3). – P. 632–634.
213. Hare J. M. Fulminant and acute lymphocytic myocarditis : the prognostic value of clinicopathological classification / J. M. Hare, K. L. Baughman // *Eur. Heart. J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 269–270.
214. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 887–893.
215. Horowitz J. D. Amelioration of nitrate tolerance : matching strategies with mechanisms / J. D. Horowitz // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. Vol. 4, № 41(11). – P. 2001–2003.
216. Hypersensitivity myocarditis presenting as atrioventricular block and wide complex tachycardia in a toddler / N. Bhogal, A. M. Grady, P. C. Ursell [et al.] // *Congenit. Heart Dis.* – 2008. – № 3. – P. 359–364.
217. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy : current status and future perspectives / M. Noutsias, M. Pauschinger, W. Poller [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 37–51.
218. Inhibition of vascular oxidative stress in hypercholesterolemia by eccentric isosorbide mononitrate / S. Muller, I. Konig, W. Meyer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. Vol. 4, № 44(3). – P. 632–634.

219. Inflammatory heart disease / J. D. Tobias, J. K. Deshpande, J. A. Johns, D. G. Nichols. In : Critical Heart Disease in Infants and Children. – Philadelphia, PA : Mosby, 2006. – P. 899–925.
220. Jefferies J. L. Dilated cardiomyopathy / J. L. Jefferies, J. A. Towbin // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9716. – P. 752–762.
221. Keilhoff G. Foreword basic research on nitric oxide (NO) / G Keilhoff // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2005. – Vol. 5, № 51(3). – P. 245
222. Kühl U. Myocarditis in children / U. Kühl, H. P. Schultheiss // Heart Fail. Clin. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 483–496.
223. Kühl U. Viral myocarditis : diagnosis, aetiology and management / U. Kühl, H. P. Schultheiss // Drugs. – 2009. – Vol. 69, № 10. – P. 1287–1302.
224. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
225. Leonard E. G. Viral myocarditis / E. G. Leonard // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – Vol. 23, № 7. – P. 665–666.
226. Levi D. Diagnosis and treatment of pediatric viral myocarditis / D. Levi, J. Alejos // Curr. Opin. Cardiol. – 2001. – Vol. 16. – P. 77–83.
227. Liu P. P. Advances in the understanding of myocarditis / P. P. Liu, J. W. Mason // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 9. – P. 1076–1082.
228. Long-term follow-up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy / M. G. Gagliardi, M. Bevilacqua, C. Bassano [et al.] // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 10. – P. 1167–1171.
229. Magnani J. W. Myocarditis : current trends in diagnostics and treatment / J. W. Magnani, G. W. Dec // Circulation. – 2006. – Vol. 13. – P. 876–890.
230. Management of suspected myocarditis during critical-care transport / G. K. Wolf, M. A. Frakes, M Gallagher [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2010. – Vol. 26, № 7. – P. 512–517.

231. Mangin M. Diagnosis of myocarditis : description and assessment of available methods / M. Mangin, H. Mahrholdt, U. Sechtem // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2006. – Vol. 131, № 21. – P. 1228–1234.
232. Markers of inflammation and cardiovascular disease (Application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association) / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R.W. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
233. Mecham N. Acute viral myocarditis in the ED pediatric patient : three case presentations / N. Mecham // *J. Emerg. Nurs.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 179–182.
234. Mentality and behavior of children suffering from viral myocarditis / Z. X. Wang, L. Xu, Y. L. Wang [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2006. – Vol. 44, № 2. – P. 122–125.
235. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease : the clinicians' perspective / A. A. Wolff, H. H. Rotmensch, W. C. Stanley, R. Ferrari // *Heart Failure Reviews.* – 2002. – Vol. 7. – P. 187–203.
236. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children : clinicopathologic features and prognostic implications / F. Calabrese, E. Rigo, O. Milanesi [et al.] // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 212–221.
237. MRI of acute myocarditis : a comprehensive approach based on various imaging sequences / J. P. Laissy, B. Messin, O. Varenne [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, № 5. – P. 1638–1648.
238. Myocarditis complicated by complete atrioventricular block : Nine years' experience in a medical center / S. J. Chien, C. D. Liang, I. C. Lin [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2008. – № 49. – P. 218–222.
239. Myocarditis, mimicking acute myocardial infarction : role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis / A. Angelini, V. Carzolari, F. Colabrese [et al.] // *Heart.* – 2000. – № 84. – P. 245–250.

240. Myocarditis : emergency department recognition and management / W. J. Brady, J. D. Ferguson, E. A. Ullman, A. D. Perron // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 22, № 4. – P. 865–885.
241. New evidence of enterovirus persistence in myocytes in endomyocardial biopsy samples or explanted myocardium from patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy : an immunohistochemical study / H. Zhang, Y. Li, T. Peng [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 23.
242. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe / C. Kampmann, C. M. Wiethoff, A. Wenzel [et al.] // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 667–672.
243. Outcome of acute fulminant myocarditis in children / N. Amabile, A. Fraisse, J. Bouvenot [et al.] // *Heart.* – 2006. Vol. 92. – P. 1269–1273.
244. Outcomes for children with acute myocarditis / R. F. English, J. E. Janosky, J. A. Ettetdgui, G.D. Webber // *Cardiol. Young.* – 2004. – Vol. 14, № 5. – P. 488–493.
245. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus B19 / S. Pankuweit, V. Ruppert, H. Eckhardt [et al.] // *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public. Health.* – 2005. – Vol. 52. – P. 7–8.
246. Pediatric myocarditis : emergency department clinical findings and diagnostic evaluation / S. B. Freedman, J. K. Haladyn, A. Floh [et al.] // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1278–1285.
247. Pediatric myocarditis : presenting clinical characteristics / Y. Durani, M. Egan, J. Baffa [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 8. – P. 942–947.
248. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections / H. Fechner, S. Pinkert, A. Geisler [et al.] // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, № 10. – P. 8475–8503.

249. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 6. – P. 639–648.
250. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis / H. Mahrholdt, A. Wagner, C. C. Deluigi [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 15. – P. 1581–1590.
251. Randomized, double-blind, placebo-controlled long-term study of isosorbide-5-mononitrate therapy in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction / E. Tingberg, A. Roijer, U. Thilen [et al.] // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, № 1. – E. 1.
252. Rapid and full recovery after life-threatening complete atrioventricular block : An isolated feature of myocarditis? / K. M. Heitink-Polle, L. Rammeloo, J. Hruda, F. B. Plotz // *Eur. J. Pediatr.* – 2004. – № 163. – P. 410–411.
253. Recommendations for weaning off cardiopulmonary support in children with fulminant myocarditis / H. Kanamaru, K. Karasawa, O. Abe [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71. – P. 1551–1554.
254. Remigio de Aguiar M. I. QT Dispersion predicting acute rheumatic carditis / M. I. Remigio de Aguiar, L. C. Saraiva, C. L. Santos // *Cardiol. Young.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 473–476.
255. Risk factors for acute fulminant myocarditis in children / X. C. Yang, F. M. Wang, N. Z. Zhao [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2009. – Vol. 11, № 8. – P. 627–630.
256. Role of non invasive cardiac imaging in myocarditis / G. Di Bella, C. Zito, F. Minutoli [et al.] // *Recenti Prog. Med.* – 2008. – Vol. 99, № 3. – P. 149–154.
257. Schultheiss H. P. Why is diagnosis of infectious myocarditis such a challenge? / H. P. Schultheiss, U. Kühl // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1093–1095.

258. Schwartz S. M. Medical cardiovascular support in acute viral myocarditis in children / S. M. Schwartz, D. M. Wessel // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 7, № 6 (suppl). – S. 12–16.
259. Seizures secondary to a high-grade atrioventricular block as a presentation of acute myocarditis / K. K. Chavda, S. Dhuper, A. Makhok, D. Chowdjury // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2004. – Vol. 20, № 6. – P. 387–390.
260. Shmidt–Schweda S. First clinical trial with etomoxir in patient with chronic congestive heart failure / S. Shmidt–Schweda, F. Holubarsch // *Clin. Sci.* – 2000. – Vol. 99. – P.27–35.
261. Slota M. C. Clinical assessment of cardiovascular function. In : M. C. Slota, ed. *Core Curriculum for Pediatric Critical Care Nursing*. 2nd ed. – Philadelphia, PA : WB Saunders Co, 2006. – P. 176–185.
262. Snyder M. Pediatric viral myocarditis / M. Snyder // *Air. Med. J.* – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 6–8.
263. Stanley W. C. Energy metabolism in the normal and failing heart : potential for therapeutic interventions? / W. C. Stanley, M. P. Chandler // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 7. – P.115–130.
264. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance / K. Szocs // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 265–295.
265. The effect of co–enzyme Q₁₀ in patients with congestive heart failure / M. Khatta, B. S. Alexander, C. M. Krichten [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 636–640.
266. The EMIP–FR Group. Effect of 48–h trimetazidine on short– and long–term outcomes of patients with acute myocardial infarction with and without thrombolytic therapy. A double–blind, placebo–controlled, randomized trial // *Eur. Heart. J.* – 2000. – № 21. – P. 1537–1546.
267. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results / G. Hufnagel, S. Pankuweit, A. Richter [et al.] // *Herz.* – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 279–285.

268. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy a review / A. D'Ambrosio, G. Patti, A. Manzoli [et al.] // *Heart*. – 2001. – Vol. 85. – P. 499–504.
269. The follow-up evaluation of electrocardiogram and arrhythmias in children with fulminant myocarditis / R. Ichikawa, N. Sumitomo, A. Komori [et al.] // *Circ J*. – 2011. – Vol. 75, № 4. – P. 932–938.
270. The primary viruses of myocarditis / K.-S. Ksm, K. Hofling, S. D. Carson [et al.] // *Myocarditis : from bench to bedside* / Eds. L.T. Cooper. – Totowa, New Jersey : Humana Press, 2003. – P. 23–54.
271. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever / R. Olgunturk, I. Okur, M. Y. Cirak [et al.] // *Clin. Rheumatol*. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 15–20.
272. Towbin J. A. Myocarditis and pericarditis in adolescents / J. A. Towbin // *Adolesc. Med*. – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 47–67.
273. Uhl T. L. Viral myocarditis in children / T. L. Uhl // *Crit. Care Nurse*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 42–63.
274. Vallejo J. Antiinflammatory therapy in myocarditis / J. Vallejo, D. L. Mann // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 189–193.
275. Vasnist S. Acute myocarditis in children : current concepts and management / S. Vasnist, G. K. Singh // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 383–391.
276. Ventricular tachycardia in acute fulminant myocarditis : Medical management and follow-up / J. R. Sharma, S. Sathanandam, S. P. Rao [et al.] // *Pediatr. Cardiol*. – 2008. – № 29. – P. 416–419.
277. Ventricular tachycardia in infants with structurally normal heart : a benign disorder / M. D. Levin, P. Stephens, R. E. Tanel [et al.] // *Cardiol. Young*. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 641–647.
278. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, B. Seeberg [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 13. – P. 1965–1970.

279. Wheeler D. A formidable challenge : The diagnosis and treatment of viral myocarditis in children / D. Wheeler, N. Kooy // *Critical Care Clinics*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 87–99.
280. Whitton J. L. Myocarditis, microbes and autoimmunity / J. L. Whitton, R. Feuer // *Autoimmunity*. – 2004. – Vol. 37, № 5. – P. 375–386.
281. Wynne J. The cardiomyopathies / J. Wynne, E. Braunwald. In : P. Braunwald, D. P. Zipes, P. Libby, ed. *Heart Disease : A Textbook of cardiovascular medicine*. – Philadelphia, 2005. – P. 1697–1718.